

Substituierte Indole, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

Patent number: DE19753522

Also published as:

Publication date: 1999-06-10



WO9928297 (A)

Inventor:

Applicant: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)

Classification:

- International: C07D209/18; C07D209/30; C07D401/04; C07D401/06;
C07D403/04; A61K31/40; C07D521/00; C07D295/04;
C07D233/76

- european: C07D209/12; C07D209/20; C07D401/12; C07D403/12;
C07D405/12

Application number: DE19971053522 19971203

Priority number(s): DE19971053522 19971203

Report a data error here

Abstract of DE19753522

The invention relates to novel substituted indoles of general formula (I) in which Ra to Rd are defined as in claim 1. The tautomers, stereoisomers, mixtures and salts of Ra to Rd have valuable properties. The compounds of general formula (I) in which Rb or Rd contains a cyanophenyl group form valuable intermediate products in order to produce the remaining compounds of general formula (I), and the compounds of general formula (I) in which Rb or Rd contain a R1NH-C(=NH)-phenyl group in addition to the tautomers and stereoisomers thereof have valuable pharmacological properties, especially a thrombolytic effect which extends the thrombin time and a fibrinogen receptor antagonistic effect.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 197 53 522 A 1

⑯ Aktenzeichen: 197 53 522.4
⑯ Anmeldetag: 3. 12. 97
⑯ Offenlegungstag: 10. 6. 99

⑯ Int. Cl. 5:
C 07 D 209/18
C 07 D 209/30
C 07 D 401/04
C 07 D 401/06
C 07 D 403/04
A 61 K 31/40
// C07D 521/00,
295/04,233/76

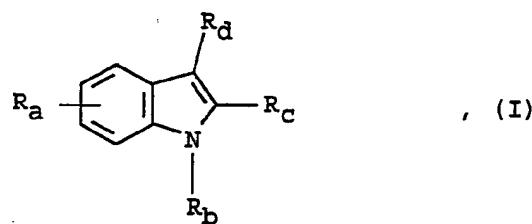
DE 197 53 522 A 1

⑯ Anmelder: Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218 Ingelheim, DE	⑯ Erfinder: Erfinder wird später genannt werden
---	--

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Substituierte Indole, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Indole der allgemeinen Formel



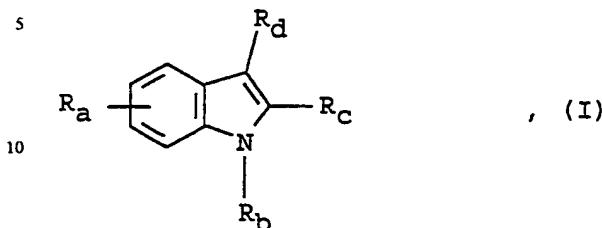
in der

R_a bis R_d wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen. So stellen die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen E eine Cyanogruppe darstellt, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Thrombin-hemmende und die Thrombinzeit verlängern-de Wirkung.

DE 197 53 522 A 1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Indole der allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine Cyanophenylgruppe enthält, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar, und die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, sowie deren 20 Tautomere und deren Stereoisomere weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche auf einer Thrombin-hemmenden Wirkung beruht.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind somit die neuen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sowie deren Herstellung, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung.

In der obigen allgemeinen Formel bedeutet

- 25 R_a ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, in denen R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
- 30 eine gegebenenfalls durch eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder Carboxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,
- 35 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quaternisiert ist,
- 40 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei die bei der Definition der Reste R₃ und R₄ vorstehend erwähnten Carboxygruppen jeweils durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, oder R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
- 45 R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,
- 50 einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen, und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe.
- 60 Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alcoholsche Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis

DE 197 53 522 A 1

10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann.
ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel

R₇-CO-O-(R₈CR₉)-OH,

5

in dem

R₇ eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,
R₈ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R₉ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

oder unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxy carbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxy carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxy carbonyl-, Octoxy carbonyl-, Nonyloxy carbonyl-, Decoxy carbonyl-, Undecoxy carbonyl-, Dodec oxy carbonyl- oder Hexadec oxy carbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy carbonylgruppe wie die Benzyloxy carbonyl-, Phenylethoxy carbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy carbonyl- oder R₇-CO-O-(R₈CR₉)-O-CO-Gruppe, in der R₇ bis R₉ wie vorstehend erwähnt definiert sind, zu verstehen.

10

Des Weiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Alkanoyl- und ungesättigten Alkylteile, die mehr als 3 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

20

Bevorzogene Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₄ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen

25

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,

30

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,

35

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einer der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quartäremisiert ist,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino carbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

40

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino gruppe,

R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder

45

R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,

einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und

50

der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der

A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und

55

R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

60

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₄ in 5- oder 6-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

65

eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe.

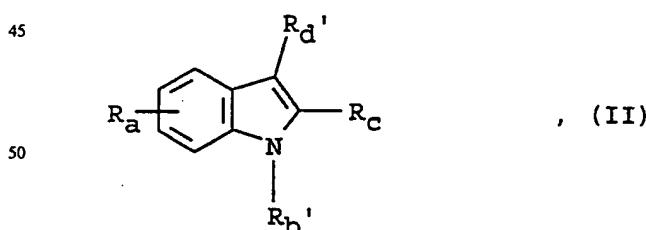
DE 197 53 522 A 1

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quarternisiert ist,

- 5 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,
R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethylenimino gruppe,
- 10 R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,
einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und
der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
- 15 A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylen gruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-,
-CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
- 20 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine in-vivo abspaltbare Gruppe bedeutet, darstellen,
und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
R₄ in 5-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen
- 25 R₃ eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann,
R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist,
- 30 R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt,
R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe und
R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
A eine -COCH₂- oder -COCH₂CH₂-Gruppe und
- 35 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der
R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe bedeutet, darstellen,
und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

- 40 a. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine durch die NH₂-C(=NII)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt:
Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



- 55 in der
R_a und R_c wie eingangs definiert sind
einer der Reste R_b' oder R_d' eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und
der andere der Reste R_b' oder R_d' eine R₂-A-Gruppe, in der A wie eingangs erwähnt definiert ist und
R₂' eine durch eine Z₁-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, in welcher
Z₁ eine Alkoxy- oder Aralkoxygruppe wie die Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy- oder Benzyloxygruppe oder eine Alkylthio- oder Aralkylthiogruppe wie die Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio- oder Benzylthiogruppe darstellt,
mit Ammoniak oder dessen Salzen.
- 60

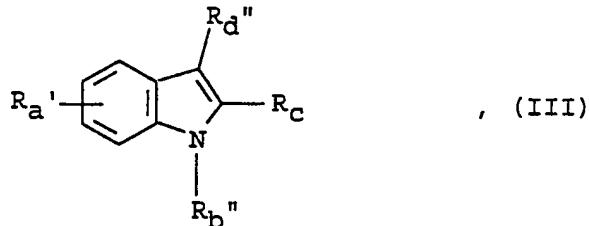
65 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Wasser, Methanol/Wasser, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, mit Ammoniak oder mit einem Säureadditionssalz wie beispielsweise Ammoniumcarbonat oder Am-

DE 197 53 522 A 1

moniumacetat durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Cyanoverbindung mit einem entsprechenden Alkohol wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder durch Umsetzung eines entsprechenden Amids mit einem Trialkyloxoniumsalz wie Triethyloxonium-tetrafluorborat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei 20°C, oder eines entsprechenden Nitriks mit Schwefelwasserstoff zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Pyridin oder Dimethylformamid und in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und anschließender Alkylierung des gebildeten Thioamids mit einem entsprechenden Alkyl- oder Aralkylhalogenid.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine Carboxygruppe und/oder R_b oder R_d eine $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe enthalten:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R_c wie eingangs erwähnt definiert ist,

R_a' , R_b'' und R_d'' die für R_a , R_b und R_d eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält und/oder R_b oder R_d eine durch Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe überführbare Gruppe enthält,

mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine Carboxygruppe und/oder R_b oder R_d eine $\text{NH}_2\text{C}(=\text{NH})$ -Gruppe enthalten.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z. B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und
 deren Ester mit Aralkanolen, z. B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

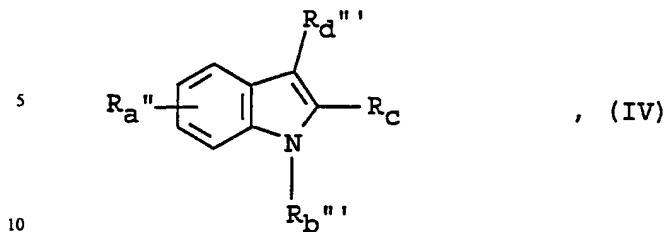
Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der Formel III beispielsweise die tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylygruppe, so können diese auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z. B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z. B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Enthält eine Verbindung der Formel III beispielsweise die Benzyloxy- oder Benzyloxycarbonylgruppe, so können diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z. B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine der eingangs erwähnten in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe enthält:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

DE 197 53 522 A 1



in der

R, wie eingangs erwähnt definiert ist.

15 R_a , R_b und R_d die für R_a , R_b und R_d eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß mindestens einer der Reste R_a , R_b und R_d eine Carboxygruppe oder eine mittels eines Alkohols in eine entsprechende Estergruppe überführbare Gruppe enthält, mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

HO-R₁₀ (V)

30 in der

in der R₁₀ der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste mit Ausnahme der R₇-CO-O-(R₈CR₉)-Gruppe für eine Carboxylgruppe darstellt, oder mit deren Formamidacetalen oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

25 Z₂-R₁₁ (VI)

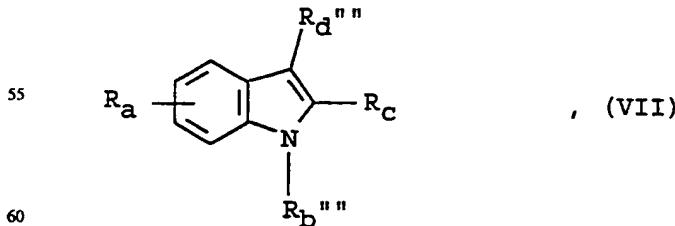
in der

R_1 der Alkylteil einer der eingangs erwähnten in-vivo abspaltbaren Reste für eine Carboxylgruppe und Z_2 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellen.

30

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI wird die Umsetzung zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Aceton gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumiodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

50 d. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ einen in vivo abspaltbaren Rest darstellt: Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₄ und R_c, wie eingangs erwähnt definiert sind, R_b''' und R_d''' die für R_b und R_d eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe besitzen, daß R₂ eine durch eine NH₂-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₃-R₁₂ (VIII)

DE 197 53 522 A 1

in der

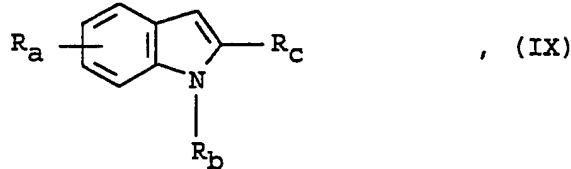
R_{12} einen der bei der Definition des Restes R_2 eingangs erwähnten in vivo abspaltbaren Reste darstellt und Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII, in der Z_3 eine nukleofuge Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kaliumtert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

e. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_2 -A-Gruppe in 3-Stellung steht, R_2 eine Cyanophenylgruppe und A eine n -C₁₋₃-Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n -C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe darstellen, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2 verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z_4 -CO-A'-R_{2'} (X)

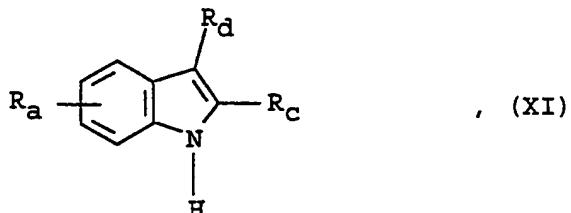
in der

R_2' eine Cyanophenylgruppe,
A' eine n -C₂₋₃-Alkylengruppe, eine -CH₂O- oder -CH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2' verknüpft ist, und
 Z_4 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom bedeuten.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan oder Dichlorethan in Gegenwart einer Lewis-Säure wie Aluminiumtrichlorid bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 80°C, durchgeführt.

f. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R_2 -A-Gruppe in 1-Stellung steht und A eine n -C₁₋₃-Alkylengruppe, in der eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n -C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2 verknüpft ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a , R_c und R_d wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

HO-CO-A'-R_{2''} (XII)

in der

R_2'' die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen mit der Maßgabe aufweist, daß R_1 mit Ausnahme des Wasserstoffatoms wie eingangs erwähnt definiert ist oder einen Schutzrest für eine Amidinogruppe darstellt und A' eine n -C₂₋₃-Alkylengruppe, eine -CH₂O- oder -CH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom jeweils mit dem Rest R_2 verknüpft ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

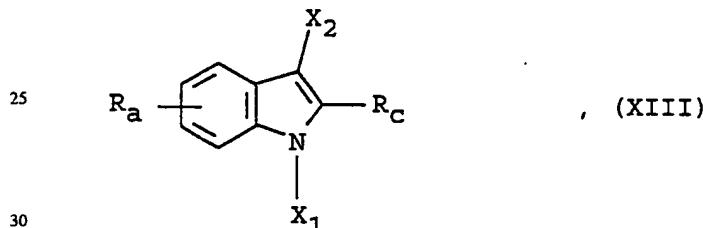
DE 197 53 522 A 1

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

g. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der die R₂-A-Gruppe in 1- oder 3-Stellung steht, R₂ eine Cyanophenylgruppe und A eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂- oder -CONHCH₂CH₂-Gruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, einer der Reste X₁ oder X₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste X₁ oder X₂ eine HOOC-(CH₂)_n-Gruppe, in der
n die Zahl 0, 1 oder 2 darstellt,
mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



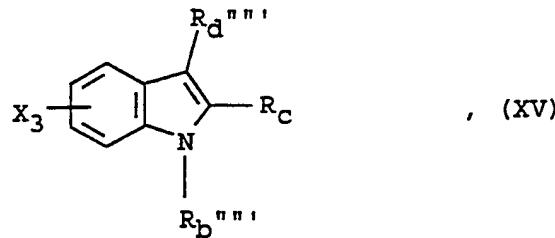
in der
R₂' eine Cyanophenylgruppe und
m die Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung einer Säure der allgemeinen Formel XIII wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel XIII wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenechlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

h. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe und R₂ eine Cyanophenylgruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



5

10

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

X₄-Y (XVI)

15

in denen

R_c wie eingangs erwähnt definiert ist,
 einer der Reste R_b''' oder R_d''' eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b''' oder R_d''' eine R₂-A-Gruppe, in der
 A wie eingangs erwähnt definiert ist und R₂ eine Cyanophenylgruppe darstellt,
 X₃ eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, X₄ ein Wasserstoffatom und Y eine C₁₋₃-Alkyl- oder R₃R₄N-Gruppe oder
 X₃ eine R₄NH-Gruppe, X₄ eine Phenylamino-, Naphthylamino- oder
 R₆-Gruppe, wobei R₃ und R₄ wie eingangs erwähnt definiert sind und R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die
 für R₃ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und
 Y eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, wobei die Hydroxygruppe der HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe zusammen
 mit dem Wasserstoffatom einer Aminogruppe des Restes X₄ auch eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbindung darstellen kann, bedeuten oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

20

25

30

35

40

45

Die Umsetzung einer entsprechenden Säure wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Ester, Isocyanate, Imidazolide oder Halogenide wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid oder Ether und gegebenenfalls vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organische Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

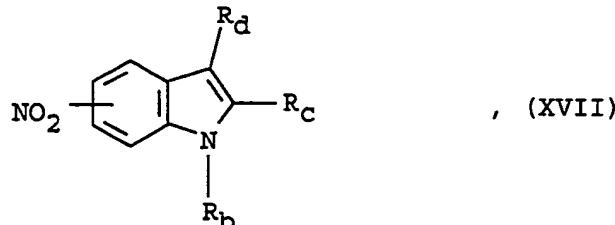
Eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine reaktionsfähige Carboxylfunktion enthält, kann anschließend erforderlichenfalls mit einem entsprechenden Aminosäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, welche wie vorstehend beschrieben erfolgt, oder eine so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein reaktionsfähiges Sulfonamidwasserstoffatom enthält, kann anschließend erforderlichenfalls mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

50

Die anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

- i. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Aminogruppe darstellt:
 Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



60

65

in der

R_b bis R_d wie eingangs erwähnt definiert sind.

DE 197 53 522 A 1

Die Reduktion erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Erhält man erfahrungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die einen Pyridinylstickstoffatom enthält, so kann diese Verbindung mittels Alkylierung am Pyridinstickstoffatom quaternisiert werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein aromatisch gebundenes Halogenatom enthält, so kann das Halogenatom in dieser Verbindung mittels Dehalogenierung durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden.

10 Die anschließende Alkylierung wird zweckmäßigerweise mit einem C₁₋₃-Alkylhalogenid wie Methylbromid oder -iodid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kaliumtert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

15 Die anschließende Dehalogenierung erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

20 Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

25 Beispieleweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert.Butyl-, Tri-tyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe, als Schutzrest für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe und

30 als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

35 Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

40 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

45 Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

50 Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

55 Die Abspaltung eines tert.Butyl- oder tert.Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan oder Ether.

60 Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

65 Die Abspaltung eines Allyloxycarbonylrestes erfolgt durch Behandlung mit einer katalytischen Menge Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(O) vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran und vorzugsweise in Gegenwart eines Überschusses einer Base wie Morpholin oder 1,3-Dimedon bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Inertgas, oder durch Behandlung mit einer katalytischen Menge von Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)chlorid in einem Lösungsmittel wie wässrigem Ethanol und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan bei Temperaturen zwischen 20 und 70°C.

70 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XVII, welche teilweise literaturbekannt sind, erhält man nach literaturbekannten Verfahren, des weiteren wird ihre Herstellung in den Beispielen beschrieben.

75 So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Nitrils, welches seinerseits zweckmäßigerweise gemäß einem Verfahren gemäß der vorliegenden Erfindung und anschließende Umsetzung des so erhaltenen Nitrils mit einem entsprechenden Alkohol oder Mercaptan in Gegenwart von Chlor- oder Bromwasserstoff oder mit Schwefelwasserstoff und anschließender Alkylierung.

80 Die hierfür als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen erhält man beispielsweise durch Acylierung eines entsprechend substituierten Indols und anschließende Umsetzung des so erhaltenen Indols, das am Phenylring entsprechend substituiert ist, mit einem entsprechenden Amin oder durch Acylierung eines bereits durch die Ra-Gruppe entsprechend substituierten Indols.

85 Eine Ausgangsverbindung, die eine gegebenenfalls monosubstituierte Aminogruppe am Phenylring trägt, erhält man zweckmäßigerweise durch Acylierung eines entsprechenden Nitroindols, anschließende Reduktion und gegebenenfalls anschließende Alkylierung und/oder Arylierung des so erhaltenen Aminoindols.

DE 197 53 522 A 1

Die hierfür erforderlichen Indolderivate erhält man nach literaturbekannten Verfahren, z. B. durch Ringschluß eines entsprechenden Acetals oder Dimethylaminovinylen. 5

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. 10

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können. 15

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisierung aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfosäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Methyloxycarbonylrest in Betracht. 20

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. 25

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht. 30

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf. So stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine Cyanophenylgruppe enthält, wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I dar und die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, sowie deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine antithrombotische Wirkung, welche vorzugsweise auf einer Thrombin beeinflussenden Wirkung beruht, beispielsweise auf einer thrombinhemmenden Wirkung, auf einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung und auf einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen wie z. B. Trypsin, Urokinase Faktor VIIa, Faktor Xa, Faktor IX, Faktor XI und Faktor XII. 35

Beispielsweise wurden die Verbindungen
A = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid, 40
B = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid und
C = 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
auf ihre Wirkung auf die Thrombinzeit wie folgt untersucht: 45

Material

Plasma, aus humanem Citratblut

50

Test-Thrombin (Rind), 30 U/ml, Behring Werke, Marburg
Diethylbarbiturataacetat-Puffer, ORWH 60/61, Behring Werke, Marburg
Biomatic B10 Koagulometer, Sarstedt.

55

Durchführung

55

Die Bestimmung der Thrombinzeit erfolgte mit einem Biomatic B10-Koagulometer der Firma Sarstedt. Die Testsubstanz wurde in die vom Hersteller vorgeschriebenen Testgefäß mit 0,1 ml humanem Citrat-Plasma und 0,1 ml Diethylbarbiturataacetat-Puffer (DBA-Puffer) gegeben. Der Ansatz wurde für eine Minute bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 0,3 U Test-Thrombin in 0,1 ml DBA-Puffer wurde die Gerinnungsreaktion gestartet. Gerätebedingt erfolgt mit der Eingabe von Thrombin die Messung der Zeit bis zur Gerinnung des Ansatzes. Als Kontrolle dienten Ansätze bei denen 0,1 ml DBA-Puffer zugegeben wurden. 60

Gemäß der Definition wurde über eine Dosis-Wirkungskurve die effektive Substanzkonzentration ermittelt, bei der die Thrombinzeit gegenüber der Kontrolle verdoppelt wurde.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte: 65

DE 197 53 522 A 1

Substanz	Thrombinzeit (ED ₂₀₀ in μ M)
A	0.080
B	0.048
C	0.051

Beispielsweise konnte an Ratten bei der Applikation der Verbindungen A bis C bis zu einer Dosis von 10 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträglichen Salze zur Vorbeugung und Behandlung venöser und arterieller thrombotischer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Behandlung von tiefen Beinvenen-Thrombosen, der Verhinderung von Reocclusionen nach Bypass-Operationen oder Angioplastie (PT(C)A), sowie der Occlusion bei peripheren arteriellen Erkrankungen wie Lungenembolie, der disseminierten intravaskulären Gerinnung, der Prophylaxe der Koronarthrombose, der Prophylaxe des Schlaganfalls und der Verhinderung der Occlusion von Shunts. Zusätzlich sind die erfundungsgemäßen Verbindungen zur antithrombotischen Unterstützung bei einer thrombolytischen Behandlung, wie zum Beispiel mit rt-PA oder Streptokinase, zur Verhinderung der Langzeitrestenose nach PT(C)A, zur Verhinderung der Metastasierung und des Wachstums von koagulations-abhängigen Tumoren und von fibrinabhängigen Entzündungsprozessen geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 0,1 bis 30 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 10 mg/kg, und bei oraler Gabe 0,1 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,3 bis 30 mg/kg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfundungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen:

CDI = N,N'-Carbonyldiimidazol

35 DMF = Dimethylformamid

DMSO = Dimethylsulfoxid

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-bis(tetramethylen)-uroniumhexafluorophosphat

THF = Tetrahydrofuran.

40

Beispiel 1

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

45

a) 1-Methylindol-5-carbonsäuremethylester

In 200 ml DMSO werden 25 g (143 mMol) Indol-5-carbonsäuremethylester gelöst und bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten portionsweise mit 16,8 g (150 mMol) Kalium-tert.butylat versetzt. Dabei steigt die Innentemperatur auf ca. 30°C. Man röhrt anschließend noch 1 Stunde. Die Reaktionslösung färbt sich grün. Danach werden innerhalb von 15 Minuten 22,7 g (10 ml, 160 mMol) Methyliodid zugetropft, wobei die Innentemperatur durch Kühlung auf 20°C gehalten wird. Es wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei hellt sich die Farbe auf. Man gießt in 1,2 l Eiswasser, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser nach und trocknet bei 60°C.

Ausbeute: 26,9 g (99% der Theorie),

55 Schmelzpunkt: 111–113°C.

b) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid

Man löst 300 g (2,29 Mol) 4-Cyanobenzaldehyd in 560 ml Pyridin und gibt nacheinander 285 g (2,74 Mol) Malonsäure und 19,5 g (22,6 ml, 0,23 Mol) Piperidin zu. Dabei steigt die Innentemperatur auf 40°C, und es bildet sich eine klare Lösung. Nach 30 Minuten Röhren wird noch 2,5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dabei fällt das Reaktionsprodukt aus. Anschließend wird auf 40°C abgekühlt und auf eine Lösung von 560 ml konz. Salzsäure in 3 l Eiswasser gegossen. Nach 20 Minuten Röhren wird der Niederschlag abgesaugt und zweimal mit je 1 l Wasser gewaschen.

Ausbeute: 376 g (95% der Theorie),

65 Schmelzpunkt: 260–268°C.

Dieses Rohprodukt wird in 5,4 l 1N Kaliumkarbonat-Lösung gegeben und mit 120 g 5%igem Palladium/Kohle versetzt. Man hydriert 40 Minuten bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 5 bar, neutralisiert mit 500 ml konzentrierter Salzsäure und abgesaugt.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 291 g (74% der Theorie),

Schmelzpunkt: 134–144°C.

3.3 g (10 mMol) der erhaltenen Carbonsäure werden in 100 ml Chloroform suspendiert und mit 5.9 g (3.9 ml, 50 mMol) Thionylchlorid versetzt. Man gibt 2 Tropfen DMF zu und erhitzt 4.5 Stunden zum Rückfluß. Dabei bildet sich ein klare Lösung. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, verröhrt den Rückstand mit Ether und saugt ab.

Ausbeute: 3.47 g (99% der Theorie).

5

c) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäuremethylester

In 150 ml 1,2-Dichlormethan werden 22.7 g (0.17 Mol) Aluminiumtrichlorid suspendiert und unter Eiskühlung portionsweise mit 29 g (0.15 Mol) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid versetzt, so daß die Innentemperatur 6°C nicht übersteigt. Man röhrt eine Stunde unter Eiskühlung, wobei sich eine klare Lösung bildet. Anschließend werden unter Eiskühlung portionsweise 26.9 g (0.142 Mol) 1-Methylindol-5-carbonsäuremethylester zugesetzt. Man röhrt und läßt dabei die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 3 Stunden bildet sich ein Niederschlag, und es werden zum besseren Röhren 100 ml 1,2-Dichlormethan zugesetzt. Nach weiteren 17 Stunden Röhren wird die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit zerstoßenem Eis versetzt. Danach wird die organische Phase abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird mit Ethanol verröhrt und abgesaugt. Der Feststoff wird mit Essigester erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur belassen, anschließend abgesaugt und bei 80°C getrocknet.

10

Ausbeute: 30.4 g (62% der Theorie),

Schmelzpunkt: 182–183°C.

20

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid

25 25.1 g (72.5 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-indol-5-carbonsäuremethylester werden in 800 ml Acetonitril suspendiert und mit 40 g (28.5 ml, 0.20 Mol) Iodtrimethylsilan versetzt. Unter Lichtausschluß wird 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt und die Reaktionslösung anschließend über Nacht bei Raumtemperatur belassen. Man entfernt ca. 500 ml Lösungsmittel im Vakuum, setzt 1 l Essigester und 10 ml Wasser zu und extrahiert mit insgesamt 1 l 0.5N Natronlauge. Die wäßrige Phase wird mit Essigester gewaschen und anschließend mit 6N Salzsäure angesäuert. Der dabei entstandenen Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, wenig kaltem Ethanol und Aceton nachgewaschen und bei 100°C getrocknet.

30

Ausbeute: 21 g (87% der Theorie).

3.3 g (10 mMol) der so erhaltenen 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-indol-5-carbonsäure werden in 100 ml Chloroform mit 5.9 g (3.9 ml, 50 mMol) Thionylchlorid und 2 Tropfen DMF 4.5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, verröhrt den Rückstand mit Ether und trocknet im Vakuum.

35

Ausbeute: 3.47 g (99% der Theorie).

e) Ethylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid

40 40 In 250 ml THF werden bei -12°C 15.8 g (21.3 ml, 0.15 Mol) frisch kondensiertes Ethylamin gelöst. Unter Röhren werden 25 g (16.3 ml, 0.15 Mol) Bromessigsäureethylester zugetropft. Man läßt die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wird an Kieselgel (Essigester/Methanol = 19 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene gelbe Öl wird in Ether gelöst und unter Röhren mit etherischer Salzsäure angesäuert. Nach Stehenlassen über Nacht wird abgesaugt und getrocknet.

45

Ausbeute: 14.0 g (56% der Theorie),

Schmelzpunkt: 134–137°C

C₆H₁₃N₂O₂ × HCl (167.64)

Berechnet:

C 42.99; H 8.42; N 8.36; Cl 21.15;

50

Gefunden:

C 42.97; H 8.35; N 8.54; Cl 21.12.

f) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid

55

Bei Raumtemperatur werden 1.05 g (3.00 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid gelöst in 15 ml Dichlormethan zu einer Lösung von 500 mg (3.6 mMol) Ethylaminoessigsäureethylester-hydrochlorid und 1.2 g (1.7 ml, 12 mMol) Triethylamin in 15 ml Dichlormethan getropft. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur röhren. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in Essigester/Wasser aufgenommen und mit Wasser, 0.2N Salzsäure und nochmals Wasser gewaschen. Die organische Phase wird nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 1 : 9) chromatographiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

60

Ausbeute: 700 mg (52% der Theorie),

Schmelzpunkt: 154–156°C

C₂₆H₂₇N₃O₄ (445.52)

65

Berechnet:

C 70.10; H 6.11; N 9.43;

DE 197 53 522 A 1

Gefunden:
C 69.86; H 6.14; N 9.37.

5 g) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

Bei -5°C wird in 25 ml Ethanol Chlorwasserstoff-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Man gibt unter Röhren 680 mg (1.53 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid zu und lässt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der 10 Rückstand in 30 ml absolutem Ethanol aufgenommen. Es werden 1.5 g fein gemörsertes Ammoniumkarbonat zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 8 : 2) chromatographiert. Der so erhaltene Schaum wird mit Ether verrührt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 540 mg (68% der Theorie).

15 Schmelzpunkt: 145–160°C

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (462.55)

Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 463$

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{HCl} \times 1.5 \text{ H}_2\text{O}$ (526.04)

Berechnet:

20 C 59.37; H 6.51; N 10.65;

Gefunden:

C 59.45; H 6.32; N 10.60.

Beispiel 2

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid

In 10 ml Ethanol werden 368 mg (0.70 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-ethyl-amid-hydrochlorid gelöst und 2.1 ml 1N Natronlauge zugesetzt. Man röhrt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt mit Wasser auf ein Volumen von 40 ml. Danach wird mit verdünnter Salzsäure auf pH 7.2 eingestellt. Das so gefällte Produkt wird abgesaugt, nochmals in Dioxan suspendiert und mit 0.1N Salzsäure versetzt bis eine klare Lösung entsteht. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

35 Ausbeute: 270 mg (80% der Theorie),

Schmelzpunkt: 135–140°C

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (434.50)

Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 435$.

Beispiel 3

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

45 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 71% der Theorie,

Schmelzpunkt: 150–160°C

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ (476.58)

50 Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 477$

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (531.06)

Berechnet:

C 61.07; H 6.64; N 10.55;

Gefunden:

55 C 60.75; H 6.53; N 10.65.

Beispiel 4

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 77% der Theorie,

65 Schmelzpunkt: 236–239°C (Zers.)

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ (448.53)

Massenspektrum: $(\text{M}+\text{H})^+ = 449$

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4 \times \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$ (503.00)

DE 197 53 522 A 1

Berechnet:

C 59.70; H 6.21; N 11.14; Cl 7.05;

Gefunden:

C 59.74; H 6.35; N 11.10; Cl 7.10.

5

Beispiel 5

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

10

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid

1.9 g (4.1 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-propyl-amid (hergestellt analog Beispiel 1) werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 12.3 ml 1N Natronlauge versetzt. Man röhrt 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und neutralisiert anschließend mit 1N Salzsäure. Man setzt Wasser zu, röhrt über Nacht, kühlt dann mit Eis und saugt den Niederschlag ab.

15

Ausbeute: 1.7 g (96% der Theorie),

Schmelzpunkt: 173–175°C.

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid

20

In 50 ml THF werden 1.7 g (3.9 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-propyl-amid gelöst und unter Röhren mit 0.87 g (0.95 ml, 8.6 mMol) N-Methylmorpholin versetzt. Man kühlt auf -30°C ab, tropft 0.62 ml (4.6 mMol) Chlorameisensäureisobutylester zu und röhrt bei Raumtemperatur 45 Minuten. Anschließend werden bei -30°C 0.6 g (4.3 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid zugegeben und über Nacht langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Wasser auf und extrahiert die wäßrige Phase mit Dichlormethan. Die organische Phase wird nochmals mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird aus Essigester kristallisiert.

25

Ausbeute: 1.1 g (55% der Theorie),

30

Schmelzpunkt: 121–123°C

C₂₉H₃₂N₄O₅ (516.60)

Massenspektrum: M⁺ = 516.

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 69% der Theorie,

Schmelzpunkt: 136–138°C

C₂₉H₃₃N₅O₅ (533.63)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 534.

Beispiel 6

45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-propyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 198–200°C

C₂₇H₃₁N₅O₅ (505.58)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 506.

55

Beispiel 7

60

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 78% der Theorie,

Schmelzpunkt: 242–249°C (Zers.)

C₂₈H₃₄N₄O₄ (490.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 491

C₂₈H₃₄N₄O₄ × HCl × H₂O (545.09)

DE 197 53 522 A 1

Berechnet:
C 61.70; H 6.84; N 10.28;
Gefunden:
C 61.98; H 6.60; N 10.47.

5

Beispiel 8

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid

10 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyl-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 78% der Theorie,
Schmelzpunkt: 240–241°C (Zers.)
15 $C_{26}H_{30}N_4O_4$ (462.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$
 $C_{26}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (517.03)
Berechnet:
C 60.40; H 6.43; N 10.84; Cl 6.86;
20 Gefunden:
C 60.30; H 6.58; N 10.58; Cl 6.85.

Beispiel 9

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid

30 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 67% der Theorie,
Schmelzpunkt: 120–130°C
35 $C_{29}H_{36}N_4O_4$ (504.64)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 505$
 $C_{29}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (559.12)
Berechnet:
C 62.30; H 7.03; N 10.02;
Gefunden:
C 62.30; H 6.89; N 10.17.

40

Beispiel 10

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid

45 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentyl-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 247–248°C (Zers.)
50 $C_{27}H_{32}N_4O_4$ (476.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

Beispiel 11

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid

60 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 183–187°C
65 $C_{27}H_{32}N_4O_4$ (476.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 12

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-isopropyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 81% der Theorie,

Schmelzpunkt: 206–209°C (Zers.)

$C_{25}H_{28}N_4O_4$ (448.53)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$

$C_{25}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (512.01)

Berechnet:

C 58.65; H 6.30; N 10.94;

Gefunden:

C 58.85; H 6.22; N 10.62.

15

Beispiel 13

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid

20

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

25

Ausbeute: 72% der Theorie,

Schmelzpunkt: 140–160°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 475$

$C_{27}H_{30}N_4O_4$ (474.57)

30

$C_{27}H_{30}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (538.05)

Berechnet:

C 60.27; H 6.37; N 10.41;

Gefunden:

C 60.30; H 6.49; N 10.43.

35

Beispiel 14

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid

40

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclopropyl-amid-hydrochlorid.

45

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 278–280°C

$C_{25}H_{26}N_4O_4$ (446.51)

50

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 447$

Beispiel 15

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

60

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 170–200°C (Sinterung)

55

$C_{30}H_{36}N_4O_4$ (516.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 517$

$C_{30}H_{36}N_4O_4 \times HCl \times 2 H_2O$ (589.14)

Berechnet:

C 61.16; H 7.01; N 9.51;

Gefunden:

C 61.18; H 6.95; N 9.46.

60

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 16

- 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid
- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexyl-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 72% der Theorie.
Schmelzpunkt: 245–247°C (Zers.)
- 10 $C_{28}H_{32}N_4O_4$ (488.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 489$
 $C_{28}H_{32}N_4O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (552.08)
Berechnet:
C 60.92; H 6.57; N 10.15;
- 15 Gefunden:
C 61.00; H 6.62; N 10.01.

Beispiel 17

- 20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-(1-pyrrolidin)-amid
- Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-(1-pyrrolidin)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 67% der Theorie.
- 25 Schmelzpunkt: 215–220°C
 $C_{24}H_{26}N_4O_2$ (402.50)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 403$
 $C_{24}H_{26}N_4O_2 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (465.99)
Berechnet:
30 C 61.86; H 6.49; N 12.02;
Gefunden:
C 61.41; H 6.34; N 11.72.

Beispiel 18

- 35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid
- Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 59% der Theorie.
Schmelzpunkt: 147–150°C
 $C_{28}H_{35}N_5O_4$ (505.62)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 506$

Beispiel 19

- 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid
- 50 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-dimethylaminoethyl-amid-dihydrochlorid.
Ausbeute: 68% der Theorie.
Schmelzpunkt: 210–220°C
- 55 $C_{26}H_{31}N_5O_4$ (477.57)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$.

Beispiel 20

- 60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-phenyl-amid-hydrochlorid
- Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 61% der Theorie.
- 65 Schmelzpunkt: 219–225°C
 $C_{26}H_{24}N_4O_2$ (424.51)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 425$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 21

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid

1.4 g (2.84 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid werden in 25 ml Pyridin gelöst und mit 850 mg (1.2 ml, 8.5 mMol) Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung werden ca. 2 g Schwefelwasserstoff-Gas eingeleitet. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur röhren, leitet dann Stickstoff durch die Lösung und entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und die Lösung mit Wasser und verdünnter Salzsäure gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man 1.45 g Feststoff, der in 50 ml Aceton suspendiert und mit 4 g (28 mMol) Methyljodid über Nacht gerührt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man 1.95 g schaumiges Produkt. Dieses wird in einer Mischung aus 70 ml Ethanol und 20 ml Dichlormethan suspendiert und mit 1.3 g (17 mMol) Ammoniumacetat versetzt. Man röhrt über Nacht, erhitzt anschließend noch 8 Stunden auf 40°C, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol = 17 : 3). Das so erhaltene Produkt wird mit Ether verrührt.

Ausbeute: 1.3 g (69% der Theorie),
Schmelzpunkt: 148–155°C (Zers.)
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (510.60)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 511$.

5

10

15

20

Beispiel 22

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid

25

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydroiodid in Dioxan.

Ausbeute: 92% der Theorie,
Schmelzpunkt: 247–249°C (Zers.)
 $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483$.

30

35

Beispiel 23

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydroiodid

40

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyljodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 54% der Theorie,
Schmelzpunkt: 140–150°C
 $C_{31}H_{32}N_4O_4$ (524.63)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 525$.

45

50

Beispiel 24

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-phenyl-amid-hydroiodid mit Natronlauge und verdünnter Salzsäure.

Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 277–279°C (Zers.)
 $C_{29}H_{28}N_4O_4$ (496.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 497$
 $C_{29}H_{28}N_4O_4 \times HCl \times H_2O$ (551.05)
Berechnet:
C 63.21; H 5.67; N 10.17; Cl 6.43;
Gefunden:
C 63.18; H 5.62; N 10.19; Cl 6.56.

60

65

Beispiel 25

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydroiodid

65

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbo-

DE 197 53 522 A 1

5 nylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 56% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200–205°C (Zers.)
 $C_{33}H_{31}N_5O_4$ (561.65)
5 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 562$.

Beispiel 26

10 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid-dihydrochlorid

15 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinoliny)-amid-hydroiodid mit Natronlauge und anschließendes Behandeln mit verdünnter Salzsäure.
15 Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 190–195°C (Zers.)
 $C_{31}H_{27}N_5O_4$ (533.60)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

20 Beispiel 27

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

25 a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid

In einer Schutzgasatmosphäre werden analog Beispiel 1f 1.4 g (4.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 880 mg (0.63 ml, 4.4 mMol) Iodurtrimethylsilan versetzt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den Rückstand in 10 ml Dichlormethan auf und gibt 30 die so erhaltene Lösung unter Eiskühlung zu einer Lösung von 540 mg (3.0 mMol) N-(2-Pyridyl)-glycinethylester und 1.55 g (2.1 ml, 12 mMol) Ethyl-diisopropylamin in 10 ml Dichlormethan. Nach 3 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Essigester = 3 : 1) und mit Essigester verrieben.
Ausbeute: 940 mg (48% der Theorie),
35 Schmelzpunkt: 181–182°C
 $C_{29}H_{26}N_4O_4$ (494.55)
Berechnet:
C 70.43; H 5.30; N 10.93;
Gefunden:
40 C 70.06; H 5.36; N 11.16.

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

45 Hergestellt analog Beispiel 1g aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 77% der Theorie,
Schmelzpunkt: 155–160°C
 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)
50 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$
 $C_{29}H_{29}N_5O_4 \times HCl \times 1.5 H_2O$ (575.07)
Berechnet:
C 60.57; H 5.78; N 12.18;
Gefunden:
55 C 60.83; H 5.70; N 11.95.

Beispiel 28

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 73% der Theorie,
65 Schmelzpunkt: 190–200°C (Zers.)
 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 29

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-methoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat unter Umesterung.

Ausbeute: 76% der Theorie,

Schmelzpunkt: 135–140°C

C₃₀H₃₁N₅O₄ (525.61)

10

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 526.

Beispiel 30

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.

20

Ausbeute: 71% der Theorie,

Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)

C₂₈H₂₇N₅O₄ (497.56)

25

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 498.

Beispiel 31

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydroiodid

30

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 35% der Theorie,

Schmelzpunkt: 50–55°C

C₃₁H₃₃N₅O₄ (539,64)

35

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 540.

Beispiel 32

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

40

250 mg (0.36 mmol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(2-pyridyl)-amid-hydroiodid werden in 6 ml 6N Salzsäure 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man saugt vom Unlöslichen ab, befreit das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum, und kristallisiert den Rückstand aus Aceton.

45

Ausbeute: 120 mg (59% der Theorie),

Schmelzpunkt: 225–228°C

C₂₉H₂₉N₅O₄ (511.59)

50

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512.

Beispiel 33

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 77% der Theorie,

Schmelzpunkt: 165–170°C (sintert ab 145°C)

C₂₉H₂₉N₅O₄ (511.59)

60

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512

C₂₉H₂₉N₅O₄ × HCl × 2 H₂O (584.08)

65

Berechnet:

C 59.64; H 5.87; N 11.99;

Gefunden:

C 59.45; H 5.78; N 11.73.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 34

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-dihydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridyl)-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 67% der Theorie,
Schmelzpunkt: 208–210°C
10 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$
 $C_{27}H_{25}N_5O_4 \times 2 HCl \times 0.5 H_2O$ (565.47)
Berechnet:
C 57.35; H 4.99; N 12.39;
15 Gefunden:
C 57.30; H 5.24; N 12.10.

Beispiel 35

- 20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
25 Ausbeute: 53% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200–205°C (sintert ab 150°C)
 $C_{28}H_{28}N_6O_4$ (512.57)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

30 **Beispiel 36**

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydroiodid

- 35 Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 61% der Theorie,
Schmelzpunkt: 145–150°C (sintert ab 130°C)
 $C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)
40 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 37

- 45 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 43% der Theorie,
50 Schmelzpunkt: 180–185°C (Zers.)
 $C_{31}H_{34}N_6O_4$ (554.65)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 555$.

Beispiel 38

- 55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(4-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 32 durch saure Hydrolyse von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-tert.butoxycarbonylethyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid-hydroiodid mit 6N Salzsäure.
60 Ausbeute: 33% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200–210°C (Zers.)
 $C_{27}H_{26}N_6O_4$ (498.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 39

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid-hydroiodid

5

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(3-methoxycarbonylpropyl)-N-(pyrimidin-4-yl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 34% der Theorie,

Schmelzpunkt: 58–60°C

$C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)

10

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

12

Beispiel 40

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(2-pyrimidin)-amid-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(2-pyrimidinyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat als untrennbares 1 : 1-Gemisch von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäureethylester und der Titelverbindung.

20

Ausbeute: 64% der Theorie,

Schmelzpunkt: 160–170°C

$C_{28}H_{28}N_6O_4$ (512.57)

25

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

Beispiel 41

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid

30

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(ethoxycarbonylmethyl)-N-(2-pyrimidinyl)-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

$C_{26}H_{24}N_6O_4$ (484.52)

35

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 485$.

Beispiel 42

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid-hydroiodid

40

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

45

Ausbeute: 29% der Theorie,

Schmelzpunkt: 140–155°C (Sinterung)

$C_{29}H_{30}N_6O_4$ (526.60)

50

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 43

50

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridazinyl)-amid-hydroiodid.

Ausbeute: 52% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 165°C Zers.

$C_{27}H_{26}N_6O_4$ (498.54)

60

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

Beispiel 44

60

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 76% der Theorie,
Schmelzpunkt: 96–98°C
 $C_{25}H_{28}N_4O_4$ (448.53)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$.

5

Beispiel 45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amid-hydrochlorid.

Ausbeute: 47% der Theorie,
Schmelzpunkt: 249–251°C

15

$C_{23}H_{24}N_4O_4$ (420.47)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 421$.

Beispiel 46

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

a) 1-Trifluoracetylindolin-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid

25 Zu einer Lösung von 6.0 g (50 mMol) Indolin in 30 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 8.4 ml (12.6 g, 60 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid getropft. Man röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur, wäscht die Reaktionslösung mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

Der Rückstand wird bei 0–4°C portionsweise innerhalb 25 Minuten zu 6.9 ml (12.1 g, 104 mMol) Chlorsulfonsäure gegeben. Man röhrt 30 Minuten bei 0°C, anschließend 18 Stunden bei Raumtemperatur und 8 Stunden bei 70°C. Die 30 zähe Reaktionslösung wird auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Nach weiterer rascher chromatischer Reinigung an Kieselgel wird das erhaltene Produkt in 20 ml Pyridin gelöst und mit 4.4 g (21 mMol) N-(4-Chlorphenyl)-glycinethylester ver- 35 setzt. Man erhitzt 2 Stunden auf 100°C, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und setzt Wasser und verdünnter Salzsäure zu. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur weiteren Reinigung an Kieselgel (Toluol/Essigester = 7 : 3) chromatographiert.

Ausbeute: 7.2 g (29% der Theorie).

b) Indol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid

40 7.1 g (15 mMol) 1-Trifluoracetylindolin-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-amid wird in einer Mischung aus 220 ml Dioxan und 220 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 60 ml 1N Natronlauge über Nacht gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt in Dichlormethan und wenig Methanol auf. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 40 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 4.5 g (20 mMol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon versetzt. Man röhrt 4 Stunden bei Raumtemperatur, saugt anschließend vom Unlöslichen ab, engt das Filtrat bis zur Trockene ein und chromatographiert an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol = 100 : 0 bis 92 : 8).

Ausbeute: 1.8 g (33% der Theorie).

c) 1-Methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

50 Zu einer Lösung von 0.6 g (1.6 mMol) Indol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid in 10 ml DMSO werden unter Stickstoff bei Raumtemperatur 140 mg (3.2 mMol) Natriumhydrid gegeben und 1.5 Stunden gerührt. Man gibt 2 ml (3 g, 22 mMol) Methyliodid zu und röhrt noch 1.5 Stunden. Danach wird auf 150 ml Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, bis zur Trockene 55 eingeengt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Toluol/Essigester = 9 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 430 mg (69% der Theorie).

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid

60 Analog Beispiel 1c werden 900 mg (2.3 mMol) 1-Methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid einer Friedel-Crafts-Acylierung mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid unterworfen.

Ausbeute: 540 mg (44% der Theorie).

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

Analog Beispiel 1g werden 250 mg (0.46 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid mit etherischer Salzsäure und anschließend mit Ammoniumkarbonat

DE 197 53 522 A 1

umgesetzt.

Ausbeute: 0.160 mg (58% der Theorie),
Schmelzpunkt: 132–134°C
 $C_{29}H_{29}ClN_4O_5S$ (581.10)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 583, 581.$

5

Beispiel 47

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-methoxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid.

15

Ausbeute: 78% der Theorie,
Schmelzpunkt: 236°C (Zers.)
 $C_{27}H_{25}ClN_4O_5S$ (553.04)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 555, 553.$

Beispiel 48

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-phenyl-N-hydroxycarbonylmethyl-amid-hydrochlorid

20

0.11 g (0.18 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-5-sulfonsäure-N-(4-chlorphenyl)-N-hydroxycarbonylmethylamid-hydrochlorid werden in 15 ml Methanol gelöst und mit 0.11 g Palladium/Kohle (10%ig) sowie 0.3 ml (1.9 mMol) Triethylamin versetzt. Man hydriert die Reaktionslösung im Parr-Schüttler 5 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar. Man entfernt den Katalysator durch Filtration, gibt 6.3 ml 1N Salzsäure zu, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt mit Wasser und trocknet.

25

Ausbeute: 60 mg (60% der Theorie), $C_{27}H_{26}N_4O_5S$ (518.60)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519.$

30

Beispiel 49

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

a) 1-Methyl-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 50 g (0.31 Mol) 5-Nitroindol in 500 ml DMF werden bei Raumtemperatur 56 g (0.50 Mol) Kalium-tert.butylat gegeben. Man röhrt 30 Minuten und tropft anschließend bei 5°C eine Lösung von 37.7 ml (85 g, 0.60 Mol) Methyliodid in 50 ml DMF zu. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und noch 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Danach werden nochmals 14 g (0.12 Mol) Kalium-tert.butylat zugegeben und 9.5 ml (0.15 Mol) Methyliodid. Nach 20 Stunden röhren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Wasser verrieben. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über Natriumsulfat, engt bis zur Trockene ein und verreibt mit Ether.

40

Ausbeute: 50 g (92% der Theorie),
Schmelzpunkt: 169°C.

45

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.

50

Ausbeute: 71% der Theorie,
Schmelzpunkt: 237°C.

55

c) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin

55

Hergestellt analog Beispiel 48 durch katalytische Hydrierung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-nitroindol in DMF.

60

Ausbeute: 95% der Theorie,
Schmelzpunkt: 228–230°C (Zers.).

60

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

65

Zu einer Lösung von 5.0 g (16 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin in 30 ml DMF werden 4.4 ml (3.2 g, 25 mMol) Ethyldiisopropylamin und 2.3 ml (4.1 g, 19 mMol) Iodessigsäureethylester gegeben. Man röhrt bei 100°C über Nacht, entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) und verreibt den nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand mit Ether.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 5.9 g (92% der Theorie),
Schmelzpunkt: 127°C.

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin

5 Zu einer Lösung von 0.70 g (1.8 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin und 0.55 ml (0.40 g, 4.0 mMol) Triethylamin in 30 ml Dichlormethan werden 0.22 ml (0.22 g, 1.9 mMol) Valerylchlorid zugetropft. Man erhitzt 4 Stunden zum Rückfluß, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum, chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) und verreibt den nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels erhaltenen Rückstand mit Ether.
10 Ausbeute: 0.65 g (77% der Theorie),
Schmelzpunkt: 130–132°C.

f) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

15 Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 132°C (Zers.)
20 $C_{28}H_{34}N_4O_4$ (490.61)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 491$.

Beispiel 50

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 70% der Theorie,
30 Schmelzpunkt: 226–228°C (Zers.)
 $C_{26}H_{30}N_4O_4$ (462.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 463$.

Beispiel 51

35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 68% der Theorie,
40 $C_{30}H_{36}N_4O_4$ (516.65)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 517$.

Beispiel 52

50 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 95% der Theorie,
55 $C_{28}H_{32}N_4O_4$ (488.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 489$.

Beispiel 53

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

60 Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 60% der Theorie,
Schmelzpunkt: 164°C (Zers.)
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$ (510.60)
65 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 511$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 54

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 5

Ausbeute: 98% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 280°C

$C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 483.$

10

Beispiel 55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 15

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)

$C_{31}H_{32}N_4O_5$ (540.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 541.$

20

Beispiel 56

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 25

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-methoxyphenylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

30

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 228°C (Zers.)

$C_{29}H_{28}N_4O_5$ (512.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513.$

35

Beispiel 57

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 40

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

45

Ausbeute: 71% der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C (Zers.)

$C_{34}H_{32}N_4O_4$ (560.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561.$

50

Beispiel 58

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-naphthylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

55

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 236–238°C (Zers.)

$C_{32}H_{28}N_4O_4$ (532.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533.$

60

Beispiel 59

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

65

Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 140°C (Zers.)

$C_{28}H_{28}N_4O_5$ (500.56)

DE 197 53 522 A 1

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 501$.

Beispiel 60

5 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-furoyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

10 Schmelzpunkt: > 278°C

$C_{26}H_{24}N_4O_5$ (472.51)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 473$.

Beispiel 61

15 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 91% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

25

Beispiel 62

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

30 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 275°C

35 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

Beispiel 63

40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

45 Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 116°C (Zers.)

$C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

50

Beispiel 64

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

55 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

Schmelzpunkt: 268°C (Zers.)

$C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)

60 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 65

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-5-indolamin

Eine Lösung von 2.0 g (6.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49c) und 0.76 ml (0.7 g, 7.0 mMol) Acrylsäureethylester in 15 ml Eisessig werden 6 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 17 : 3) chromatographiert. Ausbeute: 0.5 g (19% der Theorie).

10

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin

15

Hergestellt analog Beispiel 49e aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-5-indolamin und Nicotinsäurechlorid. Ausbeute: 88% der Theorie (schaumiges Produkt).

20

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

30

Ausbeute: 91% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

C₃₀H₃₁N₅O₄ (525.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 526.

Beispiel 66

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

C₂₈H₂₇N₅O₄ (497.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 498.

40

Beispiel 67

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

50

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 160°C (Zers.)

C₂₇H₂₇N₅O₄S (517.61)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 518.

55

Beispiel 68

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-thiazolylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

65

Ausbeute: 92% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 280°C

C₂₅H₂₅N₅O₄S (489.56)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 490.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 69

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 49 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 91% der Theorie,
Schmelzpunkt: 150°C (Zers.)
10 C₃₃H₃₁N₅O₄ (561.65)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 562.

Beispiel 70

15 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
20 Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)
C₃₁H₂₇N₅O₄ (533.59)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 534.

25 Beispiel 71

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid

- 30 Hergestellt analog Beispielen 49 und 21 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 82% der Theorie,
Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)
35 C₃₄H₃₂N₆O₅ (604.67)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 605.

Beispiel 72

40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid

- Eine Lösung von 0.4 g (0.5 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydroiodid in 5 ml Methanol und 5 ml Dioxan werden mit 45 3.2 ml 1N Natronlauge versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, trocknet den Rückstand im Vakuum über Kaliumhydroxid verreibt mit Ethanol und Dichlormethan.
Ausbeute: 0.33 g (96% der Theorie),
Schmelzpunkt: 90°C (Zers.)
C₃₃H₃₀N₆O₅ (590.64)
50 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 591.

Beispiel 73

55 1-[3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl]-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

- 55 a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin

- Eine Lösung von 0.90 g (2.3 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49d) und 0.26 ml (0.29 g, 2.4 mMol) Phenylisocyanat in 30 ml Dichlormethan werden über Nacht zum 60 Rückfluß erhitzt. Man gibt nochmals 0.15 ml (1.4 mMol) Phenylisocyanat zu und erhitzt weitere 3 Stunden zum Rückfluß. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Toluol/Füssigester = 7 : 3) chromatographiert.
Ausbeute: 0.80 g (68% der Theorie),
Schmelzpunkt: 78°C.

- 65 b) 1-[3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl]-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-

DE 197 53 522 A 1

phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 62% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 210°C (Zers.)
 $C_{28}H_{25}N_5O_3$ (479.54)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 480.$

5

Beispiel 74

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenylaminocarbonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

10

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 1-[3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolyl]-3-phenyl-imidazolidin-2,4-dion-hydrochlorid.
 Ausbeute: 90% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 190°C (Zers.)
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498.$

15

Beispiel 75

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

20

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 1.7 g (5.6 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 49c) in 50 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur portionsweise 0.9 g (5.8 mMol) Butansulfonsäurechlorid gegeben. Anschließend erhitzt man 1 Stunde auf 110°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der erhaltene Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt und zügig mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und der erhaltene Rückstand mit Ether verrieben.

25

Ausbeute: 2.0 g (84% der Theorie),

30

$C_{23}H_{25}N_3O_3S$ (423.53)

Schmelzpunkt: 184°C

Berechnet:

C 65.22; H 5.94; N 9.92;

Gefunden:

C 64.95; H 6.06; N 9.79.

35

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 48% der Theorie,

Schmelzpunkt: 80°C (Zers.)

$C_{23}H_{28}N_4O_3S$ (440.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 441.$

45

Beispiel 76

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

50

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Zu einer Lösung von 1.4 g (3.3 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 75a) in 25 ml DMF werden bei Raumtemperatur 0.39 g (3.5 mMol) Kalium-tert.butylat gegeben und 1 Stunde gerührt. Anschließend tropft man 0.39 ml (0.59 g, 3.5 mMol) Bromessigsäureethylester zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1).

55

Ausbeute: 1.3 g (77% der Theorie),

$C_{27}H_{31}N_3O_5S$ (509.63)

Schmelzpunkt: 144°C

60

Berechnet:

C 63.63; H 6.13; N 8.24;

Gefunden:

C 63.53; H 6.25; N 8.05.

65

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycar-

DE 197 53 522 A 1

bonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 63% der Theorie,
Schmelzpunkt: 150°C (Zers.)
 $C_{27}H_{34}N_4O_5S$ (526.66)
5 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 77

10 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 186–188°C (Zers.)
15 $C_{25}H_{30}N_4O_5S$ (498.61)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$
 $C_{25}H_{30}N_4O_5S \times HCl$ (535.07)
Berechnet:
C 56.11; H 5.83; N 10.47;
20 Gefunden:
C 56.33; H 5.97; N 10.44.

Beispiel 78

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 30% der Theorie,
30 Schmelzpunkt: > 120°C (Zers.)
 $C_{26}H_{26}N_4O_3S$ (474.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 475$.

Beispiel 79

35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid
Hergestellt analog Beispielen 76 und 21 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
40 Ausbeute: 51% der Theorie,
Schmelzpunkt: 226°C (Zers.)
 $C_{30}H_{32}N_4O_5S$ (560.68)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561$.

Beispiel 80

45 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-benzylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
50 Ausbeute: 97% der Theorie,
Schmelzpunkt: 277°C (Zers.)
 $C_{28}H_{28}N_4O_5S$ (532.62)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533$.

Beispiel 81

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
60 Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 80% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 275°C
 $C_{25}H_{24}N_4O_3S$ (460.56)
65 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 461$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 82

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 5

Ausbeute: 78% der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

$C_{29}H_{30}N_4O_5S$ (546.65)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 547$. 10

Beispiel 83

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 95% der Theorie,

Schmelzpunkt: 276–278°C (Zers.)

$C_{27}H_{26}N_4O_5S$ (518.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 519$. 20

Beispiel 84

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid 25

a) 5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonsäurechlorid

Zu 3.3 ml (5.8 g, 50 mMol) Chlorsulfinsäure werden portionsweise bei Raumtemperatur unter Rühren 1 g (5.0 mMol) 4-Chlorphenoxyessigsäuremethylester gegeben. Danach wird 10 Minuten auf 70°C erhitzt. Anschließend gießt man auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan, trocknet und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. 30

Ausbeute: 1.3 g (87% der Theorie; öliges Produkt, das beim Reiben kristallisiert).

b) N-[5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-3-[3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 35

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und 5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-benzolsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 66% der Theorie,

Schmelzpunkt: 224–225°C. 40

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid 45

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[5-Chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 48% der Theorie,

Schmelzpunkt: 180°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}ClN_4O_6S$ (583.07)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 585, 583$. 50

Beispiel 85

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid 55

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[5-chlor-2-(methoxycarbonylmethoxy)-phenylsulfonyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 88% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{27}H_{25}ClN_4O_6S$ (569.04)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571, 569$. 60

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 86

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 48% der Theorie,
Schmelzpunkt: 244°C (Zers.)
 $C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_3S$ (529.45)
- 10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533, 531, 529.$

Beispiel 87

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 58% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 130°C (Zers.)
 $C_{29}H_{28}Cl_2N_4O_5S$ (615.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 619, 617, 615.$

Beispiel 88

- 25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
- 30 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 95% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 272°C
 $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5S$ (587.49)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 591, 589, 587.$

Beispiel 89

- ### 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
- 40 Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 192°C (Zers.)
 $C_{25}H_{23}Cl_2N_5O_3S$ (544.47)
- 45 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548, 546, 544.$

Beispiel 90

- ### 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid
- 50 Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 52% der Theorie,
55 Schmelzpunkt: 220°C (Zers.)
 $C_{29}H_{29}Cl_2N_5O_5S$ (630.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 634, 632, 630.$

Beispiel 91

- ### 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
- 60 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 74% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 270°C
 $C_{27}H_{25}Cl_2N_5O_5S$ (602.50)

DE 197 53 522 A 1

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 606, 604, 602$.

Beispiel 92

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(4-amino-3,5-dichlorphenylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat unter Sulfonamidspaltung.

10

Ausbeute: 50% der Theorie,

Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)

$C_{23}H_{26}N_4O_3$ (406.49)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 407$.

Beispiel 93

15

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

20

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 78% der Theorie,

Schmelzpunkt: 188°C (Zers.)

$C_{21}H_{22}N_4O_3$ (378.44)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 379$.

25

Beispiel 94

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

30

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 128°C (Zers.)

$C_{28}H_{30}N_4O_3S$ (502.64)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 503$.

35

Beispiel 95

40

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethyiphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

45

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)

$C_{32}H_{36}N_4O_5S$ (588.73)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 589$.

50

Beispiel 96

55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2,4,6-trimethylphenylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 72% der Theorie,

Schmelzpunkt: > 270°C

$C_{30}H_{32}N_4O_5S$ (560.68)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 561$.

60

Beispiel 97

65

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

65

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 61% der Theorie,

DE 197 53 522 A 1

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)
 $C_{33}H_{32}N_4O_5S$ (596.71)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 597$.

5

Beispiel 98

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 10 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-naphthylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 275°C
 $C_{31}H_{28}N_4O_5S$ (568.66)
- 15 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 569$.

Beispiel 99

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 80% der Theorie,
Schmelzpunkt: 233°C (Zers.)
 $C_{28}H_{29}N_5O_5S$ (547.64)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 548$.

Beispiel 100

- 30 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
- 35 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 82% der Theorie,
Schmelzpunkt: 232°C (Zers.)
 $C_{26}H_{25}N_5O_5S$ (519.58)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 520$.

40

Beispiel 101

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 45 Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)
 $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597.70)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

Beispiel 102

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 55 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
60 Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 232°C (Zers.)
 $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ (569.64)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 570$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 103

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 92% der Theorie,

Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)

C₃₀H₂₉N₅O₅S₂ (603.72)

10

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 604.

Beispiel 104

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-benzthiazolylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

20

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

C₂₈H₂₅N₅O₅S₂ (575.67)

25

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 576.

Beispiel 105

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

30

Ausbeute: 54% der Theorie,

Schmelzpunkt: 191°C (Zers.)

C₂₈H₂₅N₅O₃S (511.61)

35

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512.

Beispiel 106

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 42% der Theorie,

Schmelzpunkt: 92°C (Zers.)

C₃₂H₃₁N₅O₅S (597.70)

45

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 598.

Beispiel 107

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin.

55

Ausbeute: 98% der Theorie,

Schmelzpunkt: 132°C (Zers.)

C₃₀H₂₇N₅O₅S (569.64)

60

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 570.

Beispiel 108

3-[3-(4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

65

Zu einer Lösung von 0.50 g (0.79 mMol) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 106) und 0.19 g (1.75 mMol) Natriumkarbonat in 10 ml THF und 10 ml Wasser werden bei Raumtemperatur unter starkem Rühren 0.07 ml (87 mg, 0.92 mMol) Chlorameisensäuremethylester getropft. Man führt 24 Stunden und filtriert vom Unlöslichen ab. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und über Kieselgel (Eissigester) filtriert.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 0.45 g (87% der Theorie),
Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)
 $C_{34}H_{33}N_5O_7S$ (655.74)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 656$.

5

Beispiel 109

3-[3-[4-(N-Benzylloxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

10

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin (Beispiel 106) und Chlorameisensäurebenzylester.

Ausbeute: 78% der Theorie,
Schmelzpunkt: 112°C (Zers.)

15

$C_{40}H_{37}N_5O_7S$ (731.83)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 732$.

Beispiel 110

20 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

25

Zu einer Lösung von 0.55 g (1.0 mMol) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin in 20 ml DMF werden 0.25 g (1.4 mMol) CDI gegeben und 30 Minuten bei 40°C gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 0.15 g (1.1 mMol) Glycinethylester-hydrochlorid und 0.17 ml (0.12 g, 1.2 mMol) Triethylamin in 5 ml DMF zu und erhitzt 20 Stunden auf 60°C. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Eiswasser mit wenig 1N Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der erhaltene Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 0.45 g (71% der Theorie; öliges Produkt).

35 b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

40 Ausbeute: 61% der Theorie,
Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)
 $C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

45

Beispiel 111

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

50 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 83% der Theorie,
Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)
 $C_{32}H_{30}N_6O_6S$ (626.70)

55 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 627$.

Beispiel 112

60 3-[3-[4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl]-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäuremethylester.
Ausbeute: 29% der Theorie,

65 $C_{35}H_{34}N_6O_8S$ (698.76)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 699$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 113

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroacetat

5

a) Bromessigsäure-N,N-bis-(methoxycarbonylmethyl)-amid

Zu einer Lösung von 2.0 g (10 mMol) Iminodiessigsäuredimethylester-hydrochlorid und 2 ml (1.5 g, 15 mMol) Triethylamin in 40 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 1 ml (1.9 g, 12 mMol) Bromessigsäurechlorid zugetropft. Man gießt auf Eiswasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel (Dichlormethan/Essigester = 9 : 1) chromatographiert.

10

Ausbeute: 1.4 g (50% der Theorie; schwach gelbes Öl).

b) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

15

Hergestellt als öliges Produkt analog Beispiel 76a aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäure-N,N-bis-(methoxycarbonylmethyl)-amid.

20

Ausbeute: 43% der Theorie,

c) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroacetat

25

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

30

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: 212°C (Zers.)

$C_{36}H_{36}N_6O_8S$ (712.79)

30

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 713$.

Beispiel 114

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[bis-(hydroxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von N-[Bis-(methoxycarbonylmethyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-3-[3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin-hydroacetat.

40

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{34}H_{32}N_6O_8S$ (684.73)

40

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 685$.

Beispiel 115

45

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

50

Hergestellt analog Beispiel 113 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

55

Ausbeute: 83% der Theorie,

Schmelzpunkt: 130°C (Zers.)

$C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)

55

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

Beispiel 116

60

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

65

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-methoxycarbonylethylaminocarbonylmethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

65

Ausbeute: 85% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{33}H_{32}N_6O_6S$ (640.72).

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 117

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 113 aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.
Ausbeute: 51% der Theorie,
10 $C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)
 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

Beispiel 118

- 15 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-hydroxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
20 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-[(N-methoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-carbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)
 $C_{33}H_{32}N_6O_6S$ (640.72)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 641$.

Beispiel 119

- 25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
30 Hergestellt analog Beispiel 65 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: 175°C (Zers.)
35 $C_{33}H_{33}N_5O_5S$ (611.73)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 612$.

Beispiel 120

- 40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
45 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin.
Ausbeute: 87% der Theorie,
Schmelzpunkt: 284°C
50 $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

Beispiel 121

- 55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 62% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.15 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 9 : 1)
 $C_{34}H_{35}N_5O_5S$ (625.75)
60 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 626$.

Beispiel 122

- 65 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(3-hydroxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid
Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(3-ethoxycarbonylpropyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 99% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 95°C (Zers.)
 $C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597.70)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

5

Beispiel 123

5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-4-aminophenyl-amid-hydrochlorid

a) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäuremethylester

10

Zu einer Lösung von 10.8 g (52.3 mMol) 5-Nitroindol-3-carbonsäure in 150 ml DMF werden bei Raumtemperatur portionsweise 16.8 g (150 mMol) Kalium-tert.butylat gegeben. Nach 20 Minuten Rühren werden bei 0°C 10 ml (22.7 g, 160 mMol) Methyliodid gelöst. Ausbeute: 30 ml DMF zugetropft. Man lässt zunächst auf Raumtemperatur erwärmen und erhitzt anschließend 3 Stunden auf 80°C. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und der nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan) chromatographiert. Ausbeute: 5.6 g (46% der Theorie), Schmelzpunkt: 162°C.

15

b) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure

20

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäuremethylester.
 Ausbeute: 91% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 275°C (Zers.).

25

c) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäurechlorid

30

Eine Lösung von 2.2 g (10 mMol) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure 70 ml Thionylchlorid in 20 ml Dichlormethan wird 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird vom Unlöslichen abgesaugt und das Filtrat vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Der erhaltene Rückstand wird mit Ether verrieben.
 Ausbeute: 1.9 g (80% der Theorie),
 $C_{10}H_7ClN_2O_3$ (238.67)
 Schmelzpunkt: 186°C
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 240, 238$.

35

d) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

30

Hergestellt analog Beispiel 1f aus 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäurechlorid und 4-Aminobenzonitril.
 Ausbeute: 79% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 278°C.

40

e) 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

45

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid in DMF.
 Ausbeute: 68% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 144°C (Zers.).

50

f) 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid

50

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.
 Ausbeute: 74% der Theorie,
 Schmelzpunkt: 278°C (Zers.).

55

g) 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-4-aminophenyl-amid-hydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 5-(8-Chinolinsulfonamido)-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
 Ausbeute: 90% der Theorie,
 Schmelzpunkt: > 270°C (Zers.)
 $C_{26}H_{22}N_6O_3S$ (498.57)
 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 499$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 124

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5 a) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

- 14.0 g (63 mMol) 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure (Beispiel 123b) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 30 ml (22 g, 215 mMol) Triethylamin versetzt. Unter Stickstoff werden bei Raumtemperatur unter Rühren nacheinander 20.9 g (65 mMol) TBTU, 8.8 g (65 mMol) HOBt und 13.5 g (80 mMol) 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid zugegeben.
10 Nach 2 Stunden Rühren wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und mit Wasser und Aceton gewaschen.
Ausbeute: 15.5 g (74% der Theorie),
 $C_{18}H_{14}N_4O_3$ (334.3)
Schmelzpunkt: 264°C (DMF/Ethanol)
Berechnet:
15 C 64.67; H 4.22; N 16.76;
Gefunden:
C 64.48; H 4.45; N 16.72.

20 b) 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

- 20 Hergestellt analog Beispiel 123e durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-5-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyano-phenylmethyl)-amid.
Ausbeute: 82% der Theorie,
Schmelzpunkt: 208°C.

25 c) 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin

- Hergestellt analog Beispiel 123f aus 5-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid und Benzolsulfosäurechlorid.
30 Ausbeute: 90% der Theorie,
 $C_{24}H_{20}N_4SO_3$ (444.52)
Schmelzpunkt: 178°C
Massenspektrum: $M^+ = 444$
Berechnet:
35 C 64.85; H 4.55; N 12.60;
Gefunden:
C 64.72; H 4.66; N 12.67.

40 d) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 40 Hergestellt analog Beispiel 123g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-phenylsulfonyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 93% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 145°C (Zers.)
45 $C_{24}H_{21}N_5O_3S$ (461.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 462$.

Beispiel 125

50 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(2,5-dichlorbenzolsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 90% der Theorie,
55 Schmelzpunkt: 190°C
 $C_{24}H_{21}Cl_2N_5O_3S$ (530.44)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534, 532, 530$.

Beispiel 126

60 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinsulfonamido)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
65 Ausbeute: 73% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 290°C
 $C_{27}H_{24}N_6O_3S$ (512.60)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 127

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

5

Hergestellt analog Beispielen 76 und 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 86% der Theorie,

10

Schmelzpunkt: ab 150°C

$C_{31}H_{30}N_6O_5S$ (598.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 599$.

Beispiel 128

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

15

Eine Lösung von 1.0 g (1.5 mMol) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid in 15 ml Methanol wird mit 7.5 ml 1N Natronlauge versetzt. Man führt 2 Stunden bei Raumtemperatur und verdünnt danach mit Wasser. Die Reaktionslösung wird mit 1N Salzsäure auf pH 7 neutralisiert, mit Essigester versetzt und gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen.

20

Ausbeute: 0.85 g (96% der Theorie),

25

Schmelzpunkt: ab 250°C (Zers.)

$C_{29}H_{26}N_6O_5S$ (570.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$

$C_{29}H_{26}N_6O_5S \cdot H_2O$ (588.65)

Berechnet:

C 59.17; H 4.79; N 14.28;

30

Gefunden:

C 59.26; H 4.90; N 14.33.

Beispiel 129

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 123 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

40

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200°C (Zers.)

$C_{27}H_{24}N_6O_3S$ (512.60)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 513$.

Beispiel 130

45

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

50

Hergestellt analog Beispiel 127 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 86% der Theorie,

55

Schmelzpunkt: ab 190°C

$C_{31}H_{30}N_6O_5S$ (598.69)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 599$.

Beispiel 131

60

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

65

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 96% der Theorie,

70

Schmelzpunkt: ab 255°C

$C_{29}H_{26}N_6O_5S$ (570.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 132

3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

5

a) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäure

Zu einer Lösung von 9.5 g (40 mMol) 2-Phosphonopropionsäuretriethylester in 50 ml Dioxan werden bei Raumtemperatur portionsweise 2.3 g (48 mMol) Natriumhydrid gegeben. Man lässt 30 Minuten röhren und tropft anschließend bei 10 15-18°C ein Lösung von 5.24 g (40 mMol) 4-Cyanobenzaldehyd zu. Nach 60 Minuten Röhren bei Raumtemperatur wird Eiswasser zugesetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Toluol/Essigester = 16 : 4 : 1) chromatographiert. Das so erhaltene Produkt wird in 60 ml Ethanol gelöst, mit 1.5 g Palladium/Kohle (5%ig) versetzt und 10 Minuten in einer Wasserstoffatmosphäre bei 3.4 bar hydriert. Der nach Entfernen des Katalysators und 15 Eindampfen erhaltene Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Das so erhaltene Produkt wird in 50 ml Methanol gelöst und mit 6 g Natriumhydroxid, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man röhrt 60 Minuten bei Raumtemperatur, säuert anschließend mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand mit Petrolether verrieben.

20 Ausbeute: 3.6 g (49% der Theorie),
 $C_{11}H_{11}NO_2$ (189.2)
Schmelzpunkt: 95°C
Berechnet:
25 C 69.83; H 5.85; N 7.39;
Gefunden:
C 69.59; H 5.96; N 7.20.

b) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäurechlorid

30 1.9 g (10 mMol) 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäure werden in 15 ml Thionylchlorid über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Petrolether verrieben. Das nach Abdampfen des Lösungsmittel erhaltene Öl wird im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 2.1 g (99% der Theorie; gelbes Öl),
35 $C_{11}H_{10}ClNO$ (207.7)
Berechnet:
C 63.61; H 4.85; N 6.74;
Gefunden:
C 63.33; H 4.96; N 6.51.

c) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin

40 Hergestellt analog Beispiel 49 durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionsäurechlorid und anschließende katalytische Hydrierung.
45 Ausbeute: 57% der Theorie,
Schmelzpunkt: 175°C (Zers.).

d) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

50 Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und 8-Chinoliniumsulfäurechlorid in Pyridin.
Ausbeute: 69% der Theorie,
Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)
 $C_{29}H_{24}N_4O_3S$ (508.6)
55 Berechnet:
C 68.48; H 4.75; N 11.01;
Gefunden:
C 68.70; H 4.95; N 11.05.

e) 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

60 Hergestellt analog Beispiel 76a aus N-(8-Chinolinylsulfonyl)-3-[2-methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäure-N-methoxycarbonylmethyl-amid.
65 Ausbeute: 97% der Theorie (schaumiges Produkt).

DE 197 53 522 A 1

f) 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-[2-Methyl-3-(4-cyanophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 74% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 90°C (Zers.)

$C_{34}H_{34}N_6O_6S$ (654.75)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 655$.

5

10

Beispiel 133

3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

15

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[2-Methyl-3-(4-amidinophenyl)-propionyl]-N-methoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid.

Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 220°C (Zers.)
 $C_{33}H_{32}N_6O_6S$ (640.72)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 641$.

20

Beispiel 134

3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

25

a) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 49b durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit (4-Cyanophenoxy)-essigsäurechlorid.

Ausbeute: 19% der Theorie,
Schmelzpunkt: 250°C.

30

b) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-indolamin

35

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-nitroindol.

Ausbeute: 82% der Theorie,
Schmelzpunkt: 183°C (Zers.).

40

c) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-1-methyl-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 68% der Theorie,

45

d) 3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 aus 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit H_2S , Methyliodid und Ammoniumacetat.

50

Ausbeute: 31% der Theorie,

Schmelzpunkt: 90°C (Zers.)

$C_{27}H_{23}N_5O_4S$ (513.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 514$.

55

Beispiel 135

3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

a) 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin

60

Hergestellt analog Beispiel 76a aus 3-(4-cyanophenoxyacetyl)-N-(8-Chinolinsulfonat)-1-methyl-5-indolamin und Bromessigsäureethylester.

Ausbeute: 86% der Theorie,

Schmelzpunkt: 198°C.

65

DE 197 53 522 A 1

b) 3-(4-Amidinophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsufonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 3-(4-Cyanophenoxyacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsufonyl)-1-methyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

5 Ausbeute: 16% der Theorie,

Schmelzpunkt: 100°C (Zers.)

$C_{31}H_{29}N_5O_6S$ (599.67)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 600$.

10

Beispiel 136

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

a) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-nitroindol

15

Hergestellt analog Beispiel 49b durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-5-nitroindol mit 4-Cyanophenylsäurechlorid.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 256–258°C.

20

b) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-nitroindol.

Ausbeute: 86% der Theorie,

25 Schmelzpunkt: 130°C (Zers.).

c) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49d aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-5-indolamin und Iodessigsäureethylester.

30 Ausbeute: 35% der Theorie,

Schmelzpunkt: 142°C (Zers.).

d) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin

35 Hergestellt analog Beispiel 49e aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin und Valerylchlorid.

Ausbeute: 82% Ausbeute als zähes Öl.

e) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

40

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 81% der Theorie,

Schmelzpunkt: 144°C (Zers.)

45 $C_{27}H_{32}N_4O_4$ (476.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 477$.

Beispiel 137

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 89% der Theorie,

55 Schmelzpunkt: ab 95°C (Zers.)

$C_{25}H_{28}N_4O_4$ (448.53)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 449$.

Beispiel 138

60

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

65 Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 139

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid. 5

Ausbeute: 92% der Theorie,
Schmelzpunkt: 115°C (Zers.)

$C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

10

Beispiel 140

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

15

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 98% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 140°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

20

Beispiel 141

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 92% der Theorie,
Schmelzpunkt: 205°C (Zers.)

$C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

30

Beispiel 142

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 136 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 76% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 148°C (Zers.)

$C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

40

Beispiel 143

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-1-methyl-5-indolamin-dihydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von N-Ethoxycarbonylmethyl-N-(4-pyridylcarbonyl)-3-(4-amidinophenylacetyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.

50

Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 105°C (Zers.)

$C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

55

Beispiel 144

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 60

Ausbeute: 77% der Theorie,
Schmelzpunkt: 227°C (Zers.)

$C_{27}H_{23}N_5O_3S$ (497.58)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 145

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 190°C (Zers.)
C₃₁H₂₉N₅O₅S (583.67)
- 10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 584.

Beispiel 146

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-5-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 84% der Theorie,
Schmelzpunkt: 238°C
20 C₂₉H₂₅N₅O₅S (555.62).

Beispiel 147

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

a) 4-(2-Dimethoxyethyl)-3-nitrobenzoësäure

- 30 Eine Lösung von 3.5 g (62 mMol) Kaliumhydroxid und 3.4 g (12 mMol) 4-(Trimethylsilylethynyl)-3-nitrobenzoësäure in 62 ml Methanol wird 20 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 3.4 g (62 mMol) Eisessig und 400 ml Wasser versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan, engt die organische Phase bis zur Trockene ein und verreibt den Rückstand mit Petrolether.
Ausbeute: 2.3 g (73% der Theorie),
Schmelzpunkt: 116–118°C
35 C₃₀H₃₀N₄O₄ (510.60).

b) Indol-6-carbonsäure

- 40 2.3 g 4-(2-Dimethoxyethyl)-3-nitrobenzoësäure werden in 100 ml Methanol gelöst und über Palladium/Kohle (5%ig) bei einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar 40 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator und engt die Reaktionslösung bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 10 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml 1N Salzsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird 40 Minuten auf 70°C erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 ml Wasser versetzt, wobei das Produkt ausfällt, welches abgesaugt und getrocknet wird.
Ausbeute: 640 mg (44% der Theorie),
45 Schmelzpunkt: 254°C.

c) 1-Methylindol-6-carbonsäuremethylester

- 50 Hergestellt analog Beispiel 1a aus Indol-6-carbonsäure, Kalium-tert.butylat und Methyliodid in DMSO.
Ausbeute: 64% der Theorie (braunes Öl).

d) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-methylester

- 55 Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methylindol-6-carbonsäuremethylester mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.
Ausbeute: 74% der Theorie,

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure

- 60 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-methylester.
Ausbeute: 85% der Theorie.

f) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid

- 65 Hergestellt analog Beispiel 1f aus 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure, Thionylchlorid und N-Phenylglycinethylester.
Ausbeute: 56% der Theorie.

DE 197 53 522 A 1

g) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 86°C (Zers.).

5

Beispiel 148

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 77% der Theorie,
Schmelzpunkt: 218°C
 $C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

10

15

20

Beispiel 149

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

25

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 24% Theorie (schaumiges Produkt),
 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

30

Beispiel 150

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

35

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 75% der Theorie (schaumiges Produkt),
 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 484$.

40

Beispiel 151

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethylaminocarbonylmethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 14% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 76°C (Zers.)
 $C_{31}H_{32}N_6O_5$ (568.64).

50

55

Beispiel 152

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 42% der Theorie,
Schmelzpunkt: 85°C (Zers.)
 $C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61).

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 153

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylethyl-N-(2-pyridyl)-amid-hydrochlorid.
Ausbeute: 79% der Theorie,
C₂₈H₂₇N₅O₄ (497.56)
- 10 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 498.

Beispiel 154

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 147 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 70% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 108°C (Zers.)
C₃₃H₃₁N₅O₄ (561.65).

Beispiel 155

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-carbonsäure-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinyl)-amid-hydrochlorid.
30 Ausbeute: 62% der Theorie,
C₃₁H₂₇N₅O₄ (533.59)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 534.

Beispiel 156

35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

- a) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid
40 Unter Eiskühlung werden zu 54.3 ml konzentrierter Schwefelsäure 35 ml konzentrierter Salpetersäure gegeben. Anschließend werden unter Röhren 50 g (0.26 Mol) 4-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise zugegeben, so daß die Reaktionstemperatur 40°C nicht überschreitet. Es wird 6 Stunden bei 40°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf 500 g Eis gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
Ausbeute: 41 g (67% der Theorie; gelbes Öl).

- 45 b) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid
Zu einer Lösung von 1.4 g (13 mMol) N-Methylanilin in 6 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur 3.2 g (13 mMol) 4-Methyl-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid getropft. Nach 35 Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 1N Salzsäure gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum und Verreiben des Rückstand mit Ether erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 3 g (75% der Theorie).

c) Indol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

- 55 Eine Lösung von 2.7 g (8.8 mMol) 4-Methyl-3-nitro-benzolsulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid und 3.4 ml (26 mMol) N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal in 10 ml DMF wird 2 Stunden auf 130°C erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml THF aufgenommen. Man hydriert bei Raumtemperatur über 0.6 g Palladium/Kohle (10%ig) für 1 Stunde bei einem Wasserstoffdruck von 3.4 bar. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 120 ml Essigester aufgenommen. Man wäscht mit verdünnter Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung und entfernt das Lösungsmittel.
Ausbeute: 2.1 g (83% der Theorie),
R_f-Wert: 0.44 (Kieselgel; Toluol/Essigester = 9 : 1).

65 d) 1-Methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1a aus Indol-6-carbonsäure, Kalium-tert.butylat und Methyliodid in DMSO.
Ausbeute: 65% der Theorie.

DE 197 53 522 A 1

e) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid

Hergestellt analog Beispiel 1c durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid.
Ausbeute: 68% der Theorie.

f) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-1-methylindol-6-sulfonsäure-N-methyl-N-phenyl-amid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 20% der Theorie.
Schmelzpunkt: 194°C (Zers.).

Beispiel 157

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 49 aus 6-Nitroindol durch Alkylierung mit Methyliodid, Friedel-Crafts-Acylierung mit 3-(4-Cyanophenyl)-propionylchlorid, katalytische Hydrierung, Alkylierung mit Iodessigsäureethylester und Acylierung mit Buttersäurechlorid.

Ausbeute: 45% der Theorie.

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel; Dichlormethan/Essigester = 9 : 1)
C₂₇H₃₂N₄O₄ (476.58).

b) 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75% der Theorie.

Schmelzpunkt: 77°C (Zers.).

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1).

Beispiel 158

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-butyryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99% der Theorie.

R_f-Wert: 0.06 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 449
C₂₅H₂₈N₄O₄ (448.53).

Beispiel 159

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 44% der Theorie.

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 95°C (Zers.).

C₂₈H₃₄N₄O₄ (490.61).

Beispiel 160

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-valeryl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 99% der Theorie.

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 161°C

C₂₆H₃₀N₄O₄ (462.55).

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 161

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 63% der Theorie,
R_f-Wert: 0.64 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 80°C
10 C₂₉H₃₆N₄O₄ (504.64).

Beispiel 162

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-hexanoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 97% der Theorie,
C₂₇H₃₂N₄O₄ (476.58)
20 Massenspektrum: (M+H)⁺ = 477.

Beispiel 163

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 25 Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 52% der Theorie,
30 Schmelzpunkt: 127°C
C₃₀H₃₆N₄O₄ (516.65).

Beispiel 164

35 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
40 Ausbeute: 99% der Theorie,
C₂₈H₃₂N₄O₄ (488.59)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 489.

Beispiel 165

45 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
50 Ausbeute: 56% der Theorie,
C₃₁H₃₈N₄O₄ (530.67)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 531.

Beispiel 166

55 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-cyclohexylmethylcarbonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 126°C
C₂₉H₃₄N₄O₄ (502.62).

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 167

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 5

Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)

$C_{30}H_{30}N_4O_4$ (510.60).

Beispiel 168

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-benzoyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 15

Ausbeute: 92% der Theorie,
Schmelzpunkt: 188°C (Zers.)

$C_{28}H_{26}N_4O_4$ (482.54).

Beispiel 169

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-[(2-methoxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-[(2-methoxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 25

Ausbeute: 58% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.66 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
Schmelzpunkt: 96°C

$C_{32}H_{32}N_4O_6$ (568.64).

Beispiel 170

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-[(2-hydroxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-[(2-methoxycarbonyl)-phenylcarbonyl]-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 35

Ausbeute: 41% der Theorie,
 $C_{29}H_{26}N_4O_6$ (526.55)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 527$.

Beispiel 171

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 50

Ausbeute: 18% der Theorie (zerfließlicher Feststoff),
 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59)
 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1).

Beispiel 172

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid. 60

Ausbeute: 85% der Theorie,
Schmelzpunkt: 128°C
 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53).

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 173

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 55% der Theorie,
Schmelzpunkt: 69°C
10 $C_{29}H_{29}N_5O_4$ (511.59).

Beispiel 174

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 15 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 92% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 138°C (Zers.)
 $C_{27}H_{25}N_5O_4$ (483.53).

Beispiel 175

25 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
30 Ausbeute: 42% der Theorie,
 R_f -Wert: 0.53 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 4 : 1)
 $C_{31}H_{31}N_5O_4$ (561.65)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 562$.

Beispiel 176

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 40 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 84% der Theorie,
 $C_{31}H_{27}N_5O_4$ (533.59)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 534$.

Beispiel 177

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 50 Hergestellt analog Beispiel 157 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 90% der Theorie,
Schmelzpunkt: 120°C (Zers.)
55 $C_{30}H_{31}N_5O_4$ (525.61)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$.

Beispiel 178

60 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
65 Ausbeute: 84% der Theorie,
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 179

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-butylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 5

Ausbeute: 99% der Theorie,

$C_{23}H_{28}N_4O_3S$ (440.57)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 441$.

15

Beispiel 180

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 15

Ausbeute: 73% der Theorie,

$C_{25}H_{24}N_4O_3S$ (460.56)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 461$.

20

Beispiel 181

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(2,5-dichlorophenylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat. 25

Ausbeute: 99% der Theorie,

Schmelzpunkt: 192–194°C (Zers.)

$C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_3S$ (529.45)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 533, 531, 529$.

30

Beispiel 182

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(5-isochinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

35

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 230°C (Zers.)

$C_{28}H_{25}N_5O_3S$ (511.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

40

Beispiel 183

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

45

Hergestellt analog Beispiel 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 75% der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

50

$C_{28}H_{25}N_5O_3S$ (511.61)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

Beispiel 184

55

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 79 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

60

Ausbeute: 55% der Theorie,

Schmelzpunkt: 125°C (Zers.)

$C_{32}H_{31}N_5O_5S$ (597.70)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 598$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 185

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid.
Ausbeute: 89% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 210°C (Zers.)
10 $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ (569.64)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 570$.

Beispiel 186

15 3-[3-(4-(N-Methoxycarbonyl)-amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

- Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäuremethylester.
20 Ausbeute: 78% der Theorie
Schmelzpunkt: ab 90°C (Zers.)
 $C_{34}H_{33}N_5O_7S$ (655.74)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 656$.

25 Beispiel 187

3-[3-(4-(N-Benzylloxycarbonyl)-amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

- 30 Hergestellt analog Beispiel 108 aus 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydroiodid und Chlorameisensäurebenzylester.
Ausbeute: 69% der Theorie
Schmelzpunkt: ab 96°C (Zers.)
 $C_{40}H_{37}N_5O_7S$ (731.83)
35 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 732$.

Beispiel 188

40 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 76 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 83% der Theorie,
45 R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel; Dichlormethan/Ethanol = 17 : 3)
 $C_{33}H_{33}N_5O_5S$ (611.73)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 612$.

50 Beispiel 189

50 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-hydroxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 2 durch Verseifung von 3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-(2-ethoxycarbonylethyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 80% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 180°C
 $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

60 Beispiel 190

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

65 a) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäuremethylester

Einer Lösung von 51.0 g (0.25 Mol) eines Gemisch aus 5- und 6-Nitro-1-methyl-3-indolaldehyd und 8.1 g (25 mMol) Tetrabutylammoniumbromid in 1 l Pyridin werden bei Raumtemperatur portionsweise 51 g (0.33 Mol) Kaliumperman-

DE 197 53 522 A 1

ganat zugesetzt. Nach einer Stunde Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester und Dichlormethan gewaschen. Die wäßrige Phase wird anschließend mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser, Isopropanol und Essigester gewaschen. Dieses Rohprodukt (26 g) wird in 350 ml Methanol suspendiert und bei -30°C mit 17.5 ml (0.24 Mol) Thionylchlorid versetzt. Man röhrt 2 Stunden bei -30°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden 10 ml konzentrierter Schwefelsäure zugegeben, und es wird 18 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird Eiswasser zugesetzt, mit Dichlormethan/Methanol (10 : 1) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel (Cyclohexan/Essigester = 3 : 2) chromatographiert.

Ausbeute: 3.6 g (13% der Theorie),

C₁₁H₁₆N₂O₄ (234.2)

Schmelzpunkt: 207°C

Berechnet:

C 56.41; H 4.30; N 11.96;

Gefunden:

C 56.22; H 4.35; N 11.94.

5

10

15

b) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure

3.60 g (15.3 mMol) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäuremethylester werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 20 ml 4N Natronlauge bei 80°C eine Stunde gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 40 ml 4N Salzsäure zugesetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und getrocknet.

20

Ausbeute: 3.3 g (92% der Theorie),

Schmelzpunkt: 291°C (Zers.).

c) 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

25

Hergestellt analog Beispiel 124a aus 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure, 4-Cyanobenzylamin, TBTU und HOBr.

Ausbeute: 97% der Theorie,

C₁₈H₁₄N₄O₃ (334.3)

Schmelzpunkt: 262°C

30

Berechnet:

C 64.67; H 4.22; N 16.76;

Gefunden:

C 64.43; H 4.43 N 16.80.

35

d) 6-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid

Hergestellt analog Beispiel 124b durch katalytische Hydrierung von 1-Methyl-6-nitroindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid.

40

Ausbeute: 92% der Theorie,

C₁₈H₁₆N₄O (304.4)

Schmelzpunkt: 206°C

Berechnet:

C 71.04; H 5.30; N 18.41;

Gefunden:

C 70.55; H 5.46; N 18.00.

45

e) 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 124c aus 6-Amino-1-methylindol-3-carbonsäure-(4-cyanophenylmethyl)-amid und Chinolin-8-sulfosäurechlorid.

50

Ausbeute: 76% der Theorie,

Schmelzpunkt: 272°C.

f) 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

55

Hergestellt analog Beispiel 124d durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

60

Ausbeute: 90% der Theorie,

Schmelzpunkt: 215°C (Zers.)

C₂₇H₂₄N₆O₃S (512.60)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 513.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 191

3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 130 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 79% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170°C (Zers.)
10 $C_{31}H_{30}N_6O_5S$ (598.69)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 599$.

Beispiel 192

15 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

- Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylmethylaminocarbonyl)-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 85% der Theorie,
20 Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)
 $C_{29}H_{26}N_6O_5S$ (570.63)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 571$.

Beispiel 193

25 3-(4-Amidinophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol-hydrochlorid

a) 5-Brom-1-methylindol

- 30 Hergestellt analog Beispiel 1a aus 5-Bromindol und Methyliodid.
Ausbeute: 99% der Theorie,

b) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol

- 35 Hergestellt analog Beispiel 136 durch Friedel-Crafts-Acylierung von 5-Brom-1-methylindol mit 4-Cyanophenylsigsäurechlorid.
Ausbeute: 26% der Theorie,
Schmelzpunkt: 190–191°C.

c) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol-hydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1g durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-5-brom-1-methylindol mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 63% der Theorie,
45 Schmelzpunkt: 246°C (Zers.)
 $C_{18}H_{16}BrN_3O$ (370.25)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 372, 370$.

Beispiel 194

50 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 6-Nitroindol-3-carbonsäuremethylester

- 55 Zu einer Suspension von 100 g (0.57 Mol) Indol-3-carbonsäuremethylester in 500 ml Eisessig werden bei 15°C zügig 500 ml konzentrierter Salpetersäure zugetropft. Man röhrt 6 Stunden bei 4°C und lässt die Reaktionsmischung anschließend bei 8°C stehen. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und mit 50%iger Essigsäure, Ethanol und Ether gewaschen.
Ausbeute: 55.5 g (44% der Theorie),
60 Schmelzpunkt: 265°C.

b) 6-Nitroindol-3-carbonsäure

- Hergestellt analog Beispiel 190b durch Verseifung von 6-Nitroindol-3-carbonsäuremethylester.
65 Ausbeute: 99% der Theorie,
Schmelzpunkt: 273°C.

DE 197 53 522 A 1

c) 6-Nitroindol

49.7 g (241 mMol) 6-Nitroindol-3-carbonsäure und 250 ml Chinolin werden 2.5 Stunden auf 143°C erhitzt, anschließend 0.5 Stunden auf 172°C. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt, in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach Ein dampfen und Trocknen erhält man die gewünschte Verbindung.
Ausbeute: 37.0 g (94% der Theorie),
Schmelzpunkt: 140–144°C.

d) 1-Methyl-6-nitroindol

5

Zu einer Lösung von 37.0 g (228 mMol) 6-Nitroindol und 77.5 g (228 mMol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 250 ml Dichlormethan werden bei 15°C 117 ml 50%ige Natronlauge und 21.5 ml (342 mMol) Methyliodid gegeben. Man röhrt eine Stunde kräftig bei Raumtemperatur und wäscht die Reaktionslösung anschließend mit Wasser. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum wird an Kieselgel (Petrolether/Essigester = 2 : 1) chromatographiert.
Ausbeute: 37.9 g (94% der Theorie),
Schmelzpunkt: 80–82°C.

15

e) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-nitroindol

20

Hergestellt analog Beispiel 136a durch Friedel-Crafts-Acylierung von 1-Methyl-6-nitroindol mit 4-Cyanophenylsigsäurechlorid.
Ausbeute: 44% der Theorie,
Schmelzpunkt: 235°C.

25

f) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-indolamin

30

Hergestellt analog Beispiel 136b durch katalytische Hydrierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-nitroindol.
Ausbeute: 62% der Theorie,
Schmelzpunkt: 185–190°C.

35

g) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin

40

Hergestellt analog Beispiel 136c durch Alkylierung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-1-methyl-6-indolamin mit Iodessigsäureethylester.
Ausbeute: 93% der Theorie,
Schmelzpunkt: 140–145°C.

45

h) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

50

Hergestellt analog Beispiel 136d aus 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-1-methyl-6-indolamin und Pyridin-2-carbonsäurechlorid.
Ausbeute: 61% der Theorie,
Schmelzpunkt: 148–150°C.

55

i) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

60

Hergestellt analog Beispiel 136e durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 160°C
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 195

55

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

60

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(2-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 75% der Theorie,
Schmelzpunkt: 242°C
 $C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 196

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 5 Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 72% der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 120°C
 $C_{28}H_{27}N_5O_4$ (497.56)
- 10 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 197

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

- 15 Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.
Ausbeute: 81% der Theorie,
Schmelzpunkt: 238°C
- 20 $C_{26}H_{23}N_5O_4$ (469.50)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 470$.

Beispiel 198

- 25 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridinocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid-hydrochlorid

a) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridinocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid

- 30 Eine Lösung von 960 mg (2.0 mMol) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3-pyridylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin in 20 ml Acetonitril werden mit 0.38 ml (6.0 mMol) Methyliodid versetzt. Man erhitzt 4 Stunden auf 60°C, entfernt anschließend das Lösungsmittel im Vakuum und verreibt den Rückstand mit Ether.
Ausbeute: 1.2 g (99% der Theorie),
Schmelzpunkt: 215°C.

- 35 b) 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridinocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid-hydrochlorid

- 40 Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(1-methyl-3-pyridinocarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-iodid mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 46% der Theorie,
Schmelzpunkt: 180°C
 $C_{29}H_{30}N_5O_4$ (512.27)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 512$.

- 45

Beispiel 199

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 50 Hergestellt analog Beispielen 75 und 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 68% der Theorie,
Schmelzpunkt: 200°C
 $C_{27}H_{23}N_5O_3S$ (497.58)
- 55 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 498$.

Beispiel 200

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

- 60 Hergestellt analog Beispiel 75 und 194 durch Umsetzung von 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.
Ausbeute: 40% der Theorie,
Schmelzpunkt: 160°C (Zers.)
- 65 $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ (583.67)
Massenspektrum: $(M+H)^+ = 584$.

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 201

3-[2-(4-Amidinophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

a) 3-[2-(4-Cyanophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Eine Lösung von 1.27 g (2.64 mMol) 3-(4-Cyanophenylacetyl)-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin in 50 ml Aceton wird mit 1.37 g (9.89 mMol) Kaliumcarbonat und 0.44 ml (3.96 mMol) Bromessigsäureethylester versetzt. Man röhrt 24 Stunden bei Raumtemperatur, filtriert anschließend vom Unlöslichen ab und engt den Rückstand bis zur Trockene ein, welcher anschließend an Kieselgel (Essigester/Petrolether = 2 : 1) chromatographiert wird.

Ausbeute: 41% der Theorie,

Schmelzpunkt: 225-230°C

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 652$.

b) 3-[2-(4-Amidinophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(5-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 194 durch Umsetzung von 3-[2-(4-Cyanophenyl)-3-ethoxycarbonyl-propionyl]-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 60% der Theorie,

Schmelzpunkt: 185°C (Zers.)

$C_{35}H_{35}N_5O_3S$ (669.76)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 670$.

Beispiel 202

3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-hydroxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 3-(4-Amidinophenylacetyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(8-chinolinylcarbonyl)-1-methyl-6-indolamin-hydrochlorid.

Ausbeute: 84% der Theorie,

Schmelzpunkt: 235°C

$C_{29}H_{25}N_5O_3S$ (555.62)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 556$.

Beispiel 203

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-ethyl-5-indolamin-dihydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-ethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 28% der Theorie,

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9 : 1)

$C_{29}H_{27}N_5O_3S$ (525.63)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 526$.

Beispiel 204

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-propyl-5-indolamin

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-1-propyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 13% der Theorie,

R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 5 : 1)

$C_{30}H_{29}N_5O_3S$ (539.66)

Massenspektrum: $(M+H)^+ = 540$.

Beispiel 205

3-[3-(4-Amidinophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin-hydrochlorid

Hergestellt analog den Beispielen 1, 49 und 75 durch Umsetzung von 3-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-phenylsulfonyl-1-ethoxycarbonylmethyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 56% der Theorie,

Schmelzpunkt: 214-215°C

DE 197 53 522 A 1

c) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 1.6 ml (10 mMol) 5-Nitroindol in 20 ml DMSO werden über einen Zeitraum von einer Stunde portionsweise bei Raumtemperatur 0.48 ml (10 mMol) Natriumhydrid (55%ig in Paraffin) gegeben. Anschließend werden 2.7 ml (10 mMol) 4-(3-Iodpropyl)-benzonitril zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt die Reaktionslösung auf Eis und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und Verreiben mit Petroether/Ether (5 : 1) erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 0.9 ml (30% der Theorie).

5

d) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-indolamin

10

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-nitroindol. Ausbeute: 99% der Theorie.

e) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin

15

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-5-indolamin und Benzolsulfonsäurechlorid. Ausbeute: 55% der Theorie.

f) 1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

20

Hergestellt analog Beispiel 75b durch Umsetzung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 6% der Theorie.

25

Schmelzpunkt: ab 117°C (Zers.)

$C_{24}H_{24}N_4O_2S$ (432.55)

Massenspektrum: $(M+H)^+$ = 433.

Beispiel 210

30

1-[(4-Amidinophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

a) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-5-nitroindol

35

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 5-Nitroindol, Bromessigsäureethylester und Kalium-tert.butylat.

Ausbeute: 81% der Theorie.

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel; Dichlormethan/Cyclohexan = 4 : 1).

b) 1-(Hydroxycarbonylmethyl)-5-nitroindol

40

Hergestellt analog Beispiel 128 durch Verseifung von 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-5-nitroindol.

Ausbeute: 85% der Theorie.

c) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-nitroindol

45

Zu einer Lösung von 9.3 ml (42.2 mMol) 1-(Hydroxycarbonylmethyl)-5-nitroindol in 100 ml THF und 20 ml DMF werden 8.2 ml (50.2 mMol) CDI gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 5.9 ml (50.2 mMol) 4-Aminobenzonitril zugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt in Dichlormethan auf und wäscht mit Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Einengen erhält man die gewünschte Verbindung.

50

Ausbeute: 4.8 ml (35% der Theorie).

d) 1-(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-indolamin

55

Hergestellt analog Beispiel 49c durch katalytische Hydrierung von 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-nitroindol.

Ausbeute: 96% der Theorie.

e) 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin

60

Hergestellt analog Beispiel 75a aus 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

Ausbeute: 50% der Theorie.

f) 1-[(4-Amidinophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

65

Hergestellt analog Beispiel 21 aus 1-[(4-Cyanophenyl)-aminocarbonylmethyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

DE 197 53 522 A 1

Ausbeute: 54% der Theorie,
R_f-Wert: 0.11 (Kieselgel; Dichlormethan/Methanol = 9 : 1)
C₂₆H₂₂N₆O₃S (498.57)
Massenspektrum: (M+H)⁺ = 499.

5

Beispiel 211

1-[(4-Amidinophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

10

a) 1-(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol

Hergestellt analog Beispiel 209c aus 2,3-Dimethyl-5-nitroindol, Natriumhydrid und 4-Cyanobenzylbromid in DMF.
Ausbeute: 87% der Theorie,
C₁₈H₁₅N₃O₂ (305.34)

15 Schmelzpunkt: 204–206°C

Berechnet:

C 70.81; H 4.95; N 13.76;

Gefunden:

C 70.54; H 4.92; N 13.72.

20

b) 1-(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209d durch katalytische Hydrierung von 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol.

25 Ausbeute: 99% der Theorie.

c) 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209e aus 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin und Benzolsulfonsäure-chlorid.

Ausbeute: 81% der Theorie.

d) 1-[(4-Amidinophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydrochlorid

35 Hergestellt analog Beispiel 209f durch Umsetzung von 1-[(4-Cyanophenyl)-methyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit ethanolischer Salzsäure und Ammoniumkarbonat.

Ausbeute: 43% der Theorie,

Schmelzpunkt: 200–210°C (Zers.)

C₂₄H₂₄N₄O₂S × HCl × H₂O (487.03)

40 Berechnet:

C 59.19; H 5.59; N 11.50; S 6.58;

Gefunden:

C 59.51; H 5.55; N 11.33; S 6.35.

45

Beispiel 212

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog den Beispielen 209 und 21 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-phenylsulfonyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 34% der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 118°C (Zers.)

C₂₆H₂₈N₄O₂S (460.60).

55

Beispiel 213

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-2,3-dimethyl-N-(8-chinolinylsulfonyl)-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 5% der Theorie,

Schmelzpunkt: 108°C (Zers.)

C₂₉H₂₉N₅O₂S (511.65)

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 512.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 214

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-methoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

5

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-methoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

Ausbeute: 2% der Theorie.

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

C₃₂H₃₃N₅O₄S (583.72)

10

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 584.

Beispiel 215

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

15

a) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol

Zu einer Lösung von 4.4 ml (23 mMol) 2,3-Dimethylindol und 80 mg (0.23 mMol) Tetrabutylammonium-hydrogensulfat in 280 ml Dichlormethan gibt man bei Raumtemperatur 2.15 ml (54 mMol) gepulvertes Natriumhydroxid und 6.5 ml (34 mMol) 3-(4-Cyanophenyl)-propionsäurechlorid und röhrt anschließend 1.5 Stunden. Die Reaktionslösung wird in Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung.

Ausbeute: 4.4 ml (55% der Theorie).

20

b) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209d durch katalytische Hydrierung von 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-nitroindol.

25

Ausbeute: 80% der Theorie.

30

c) 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin

Hergestellt analog Beispiel 209e aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-2,3-dimethyl-5-indolamin und 8-Chinolinsulfonsäurechlorid.

35

Ausbeute: 60% der Theorie.

d) 1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propionyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

40

Ausbeute: 3% der Theorie,

Schmelzpunkt: 172°C

C₂₉H₂₇N₅O₃S (525.63)

45

Massenspektrum: (M+H)⁺ = 526.

Beispiel 216

1-[3-(4-Amidinophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin-hydroiodid

50

Hergestellt analog Beispiel 212 aus 1-[3-(4-Cyanophenyl)-propyl]-N-(8-chinolinylsulfonyl)-N-ethoxycarbonylmethyl-2,3-dimethyl-5-indolamin mit Schwefelwasserstoff, Methyliodid und Ammoniumacetat.

55

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.)

55

C₃₃H₃₃N₅O₅S (611.73).

Beispiel 217

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

60

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

65

DE 197 53 522 A 1

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

5

Beispiel 218

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

10 Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

15

Herstellung

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

20

Beispiel 219

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

25 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
	<u>215,0 mg</u>

35

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepräst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkirbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

40

Beispiel 220

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

50 Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	4,0 mg
	<u>600,0 mg</u>

60

Herstellung

55 (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wässrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepräst, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkirbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

65

DE 197 53 522 A 1

Beispiel 221

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	2,0 mg

160,0 mg

5

10

Herstellung

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. 15
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 222

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

20

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	4,0 mg

430,0 mg

25

Herstellung

30

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. 35
Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Beispiel 223

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

35

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	840,0 mg

2000,0 mg

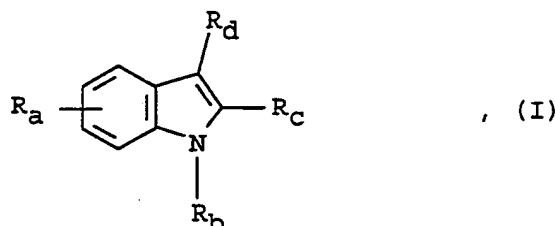
40

45

Patentansprüche

1. Substituierte Indole der allgemeinen Formel

50



55

60

in der

R₄ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-Gruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch eine Trifluormethylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy- oder

65

DE 197 53 522 A 1

Carboxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,
 5 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quarternisiert ist,
 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei die bei der Definition der Reste R₃ und R₄ vorstehend erwähnten Carboxygruppen jeweils durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ersetzt sein können, oder R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
 10 R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,
 15 einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxygruppe oder eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
 A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe oder durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen,
 20 und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze.
 2. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 R₄ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen
 25 R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,
 eine n-C₂₋₃-Alkylgruppe, die in 2- oder 3-Stellung durch eine C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
 eine Phenyl- oder Naphthylgruppe,
 30 eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe,
 35 eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -jodid quarternisiert ist,
 R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,
 40 R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe,
 R₅ eine Phenylaminocarbonyl-, Naphthylaminocarbonyl-, R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, oder R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine in 3-Stellung durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazolidin-2,4-dion-gruppe darstellen,
 45 einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der
 A eine n-C₁₋₃-Alkylengruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und
 R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der

DE 197 53 522 A 1

- R₁ ein Wasserstoffatom oder einen in-vivo abspaltbaren Rest bedeutet, darstellen, und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
3. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R_a in 5- oder 6-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine durch drei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine Aminogruppe und zwei Chlor- oder Bromatome substituierte Phenylgruppe, eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, oder einen der vorstehend erwähnten stickstoffhaltigen Ringe, in dem ein Stickstoffatom durch ein C₁₋₃-Alkylbromid oder -iodid quartäriert ist, R₄ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Di-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexamethyleniminogruppe, R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der A eine n-C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei gleichzeitig eine mit dem Indolring verknüpfte Methylengruppe der n-C₁₋₃-Alkylengruppe durch eine Carboxylgruppe ersetzt sein kann, eine -CONH-, -CH₂CONH-, -CH₂CH₂CONH-, -CONHCH₂-, -CONHCH₂CH₂-, -COCH₂O- oder -COCH₂CH₂O-Gruppe, wobei das Sauerstoffatom der -COCH₂O- und -COCH₂CH₂O-Gruppe jeweils mit dem Rest R₂ verknüpft ist, und R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder eine in-vivo abspaltbare Gruppe bedeutet, darstellen, und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
4. Substituierte Indole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der R_a in 5-Stellung eine R₃R₄N-CO-, R₃R₄N-SO₂- oder R₄R₅N-Gruppe, in denen R₃ eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine Methylgruppe substituierte Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylgruppe, an welche zusätzlich über zwei o-ständige Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann, R₄ eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, R₅ eine R₆CO- oder R₆SO₂-Gruppe, in der jeweils R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe und R_d eine R₂-A-Gruppe, in der A eine -COCH₂- oder -COCH₂CH₂-Gruppe und R₂ eine durch die R₁NH-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe bedeutet, darstellen, und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.
5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält.
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer die Thrombinzeit verlängernden Wirkung, einer thrombinhemmender Wirkung und einer Hemmwirkung auf verwandte Serinproteasen.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in denen R_b oder R_d eine R₁NH-C(=NH)-phenylgruppe enthält, oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß a. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine durch die NH₂-C(=NH)-Gruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

DE 197 53 522 A 1

in denen

R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist, einer der Reste R_b oder R_d eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe substituiert sein kann, und der andere der Reste R_b oder R_d eine R₂-A-Gruppe, in der

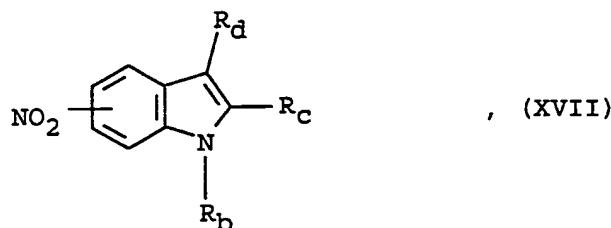
A wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert ist und R₂ eine Cyanophenylgruppe darstellt, X₃ eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, X₄ ein Wasserstoffatom und Y eine C₁₋₃-Alkyl- oder R₃R₄N-Gruppe oder

X₃ eine R₄NH-Gruppe, X₄ eine Phenylamino-, Naphthylamino- oder R₆-Gruppe, wobei R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und R₆ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die für R₃ in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen besitzt, und

Y eine HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe, wobei die Hydroxygruppe der HO-CO- oder HO-SO₂-Gruppe zusammen mit dem Wasserstoffatom einer Aminogruppe des Restes X₄ auch eine weitere Kohlenstoff-Stickstoffbindung darstellen kann, bedeuten oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine reaktionsfähige Carboxylfunktion enthält, mit einem entsprechenden Aminosäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt

oder erforderlichenfalls eine so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein reaktionsfähiges Sulfonamidwasserstoffatom enthält, mit einem entsprechenden Halogencarbonsäurederivat in die gewünschte Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

i. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_a eine Aminogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_b bis R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, reduziert wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die einen Pyridinyl-stickstoffatom enthält, mittels Alkylierung am Pyridinstickstoffatom quarternisiert wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die ein aromatisch gebundenes Halogenatom enthält, mittels Dehalogenierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt wird und/oder ein während den Umsetzungen zum Schutz von reaktiven Gruppen verwendet er Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.